

T.C.
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

**İNFERİOR PETROZAL SİNÜS ÖRNEKLEMESİNİN CUSHING HASTALI
İNİN TANISINDA
VE TEDAVİSİNDE KATKISI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tümay Bekci

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ümit Belet

SAMSUN 2016

TE EKKÜR

Uzmanlık e itimim boyunca eme i geçen ba ta tez danı manım Sayın Prof. Dr. Ümit Belet olmak üzere tüm hocalarıma, çalı ma arkada larıma, annem, babam, tüm ailem ve en önemlisi hep yanımda olan sevgili e im Belemir Tu ba'ya te ekkür ediyorum.



Ç NDEK LER	
TE EKKÜR	i
Ç NDEK LER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO L STES	vi
EK L L STES	vii
ÖZET	viii
ANAHTAR SÖZCÜKLER	ix
SUMMARY	x
KEY WORDS	xii
1. G R VE AMAÇ	
2. GENEL B LG LER	
2.1.TAR HÇE	
2.2. CUSH NG SENDROMU	
2.2.1.Cushing sendromunda etyoloji	
2.2.2. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksının Temel Özellikleri	
2.2.3. Kortizol Etki Mekanizması ve Metabolizması	
2.2.4 Cushing sendromunun klinik özellikleri	
2.3.CUSH NG SENDROMUNDA PATOF ZYOLOJ	
2.4. CUSH NG SENDROMUNUN B OK MYASAL TANISI	

2.5. CUSHING SENDROMUNUN AYIRICI TANISI

2.5.1 Non invaziv testler

2.5.2 Santral ve ektopik Cushing sendromu ayırımında kullanılan invaziv testler

2.6. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLER

2.6.1 Hipofizin görüntülenmesi

2.6.2 Adrenallerin görüntülenmesi

2.6.3 Ektopik Cushing sendromu taramasının yapılması

2.7. NFEROR PETROZAL SİNÜS ANATOMİSİ

2.8. NFEROR PETROZAL SİNÜS ÖRNEKLEMESİ TEKNİKLERİ

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

3.2. BİYOPSİYON YAPILMASI VE İNCELENMESİ

3.3. GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ

3.4. KATETERİZASYON PROTOKOLÜ

3.5. TANISAL KRİTERLER VE KESİN TANIDAN ULAŞILMASI

3.6. STATİSTİKSEL ANALİZ

BULGULAR

OLGU ÖRNEKLERİ

TARTIŞMA

SONUÇ

KISALTMALAR

PS: nferior petrozal sinüs

PSÖ: nferior petrozal sinüs örnekleme

B PSÖ: Bilateral nferior petrozal sinüs örnekleme

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR: Manyetik Rezonans

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

PK : Periferik kan

CRH: Corticotropin-releasing hormone

AVP: Arginin vasopressin

GIP: Gastrik inhibitör polipeptid

GFR: Glomerular filtration rate

SK: drar serbest kortizolü

BT: Bilgisayarlı tomografi

HU: Hounsfield Unit

FDG PET : Fluorine-18-fluorodeoksiglukoz pozitron emission tomografisi

AKV: Anterior kondilar ven

DSA: Dijital subtraksiyon anjiyografi



Tablo Listesi

Tablo I. Cushing sendromunda etyoloji

Tablo II. Cushing sendromlu hastalarda görülen ba lica yakınmalar ve fizik muayene bulguları

Tablo III. Temel B PSÖ prosedür basamakları

Tablo IV. CRH uyarımı öncesi, sonrası PSÖ ve MRG' nin tanısal performansları

Tablo V. PSÖ ile ilgili teknik yanılırlar

ekil Listesi

ekil 1. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı

ekil 2. nferior Petrosal Sinüs Anatomisi

ekil 3. PS drenaj varyasyonları

ekil 4. Venöz drenaj anatomisi



ÖZET

inferior Petrosal Sinüs Örneklemesinin Cushing Hastalısının Tanı ve Tedavisine Katkısı

Amaç: Bu çalışmada inferior petrosal sinüs örneklemesinin ACTH bağımlı Cushing hastalısının tanısında diagnostik etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Etik Kurulu onayı ile retrospektif olarak Girişimsel Radyoloji Ünitimizde 2005-2015 yılları arasında PSÖ yapılan 37 hastada hipofizer Cushing hastalığını ektopik Cushing hastalığından ayırt etmede PSÖ'nin diagnostik etkinliği hasta dosyaları ve hastane datası incelenerek araştırıldı. Opere olan hastaların operasyon notları ve patoloji sonuçlarına ulaşıldı. 3 hasta laboratuvar sonuçlarına ulaşamadığı için, 3 hasta ise cerrahi yapılmadığı için çalışmadan çıkarıldı. 31 hastanın PSÖ öncesi hipofiz MR incelemeleri de ayrıca araştırıldı. MRG ve PSÖ'nin pitüiter adenomların tespiti ve lateralizasyonunun belirlenmesindeki katkıları araştırıldı.

Bulgular: Bir hasta hariç tüm hastalarda bilateral PSÖ başarıyla gerçekleştirildi (Teknik başarı oranı: %96) Hastaların biri hariç tümü CRH stimülasyon öncesi ve sonrası örneklemelede santralize oldu (%96). Santralize olan 30 hastanın 28'sinde CRH sitümlasyonu öncesi PS/PK ACTH oranı > 2 ; 30'unda CRH sitümlasyonu sonrası >3 bulundu. Her iki oranın diagnostik etkinliği de magnetik rezonans görüntülemeye göre yüksekti.

Sonuç: PSÖ santral Cushing hastalığını ektopik Cushing hastalığından ayırt etmede yüksek diagnostik etkinliğe sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Cushing Hastalığı, İnferior Petrozal Sinüs Örneklemesi, Manyetik Resonans Görüntüleme



ABSTRACT

Value of Inferior Petrosal Sinus Sampling in the Diagnosis and Treatment of Cushing's Disease

Purpose: The purpose of this study is to assess the diagnostic efficiency of inferior petrosal sinus sampling (IPSS) in the diagnosis of ACTH dependent Cushing's disease.

Material and Method: The diagnostic efficiency of IPSS in differentiation of pituitary Cushing's disease from ectopic Cushing's disease was evaluated retrospectively by examining the files and data of 37 patients who had IPSS in our Interventional Radiology Unit between the years 2005 and 2015 with the approval of our hospital's Ethical Board. Operation notes and pathology results of the patients who were operated were reached. 3 patients were excluded since their laboratory results were not found and 3 patients were excluded since they did not have undergo surgery. Hypophysis MRG examinations of 31 patients before IPSS were also evaluated. The contributions of MRG and IPSS in the detection of pituitary adenoma and the determination of lateralization were researched.

Findings: Bilateral IPSS was successfully performed in all patients except one (Technical success rate: 96%). All the patients except one (96%) were centralized in samplings before and after CRH stimulation. In 28 of 30 patients who were centralized IPS/Peripheral blood ACTH ratio before CRH stimulation was > 2 while it was >3 after CRH stimulation in 30 patients. The accuracy of both rates was significantly higher compared with magnetic resonance imaging.

Conclusion: IPSS has a high diagnostic efficiency in differentiating central Cushing's disease from ectopic Cushing's disease.

Key words: Cushing Syndrome , Inferior Petrosal Sinus Sampling, Magnetic Resonance Imaging



1. G R VE AMAÇ

Hipofizer Adrenokortikotropik hormon (ACTH) a ırı salınımına sekonder geli en Cushing hastalı ı ile ektopik ACTH salınımına sekonder geli en Cushing sendromunun klinik ve laboratuvar bulguları benzerlik gösterdi inden ayırıcı tanısının yapılması oldukça zordur. Çe itli endokrinolojik testler, radyolojik görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanıda kullanılan yöntemlerdir.

inferior petrozal sinüs örnekleme (PSÖ), radyolojik görüntüleme yöntemleriyle hipofizdeki kitlenin gösterilemedi i hastalarda lokalizasyon ve/veya lateralizasyon amacıyla kullanılır. PSÖ invaziv bir i lem olmakla birlikte halen santral ya da ektopik nedenin tanımlanmasında kullanılan en güvenilir tanı yöntemidir. Bu çalı mamızda bölümümüzde 2005-2015 yılları arasında yapılan PSÖ sonuçları, bu incelemenin yapıldı ı hastaların dosya ve bilgisayar a ı kayıtlarının retrospektif olarak taranmasıyla de erlendirilerek yöntemin tanı ve tedaviye katkısı ara tırılmı tr.

2.GENEL B LG LER:

2.1.TAR HÇE

Eustachius, adrenal bezleri tanımlayan ilk ki idir, 1563'te “ glandulae renibus incumbents” olarak tanımlamı ve “opuscula anatomica” da göstermi tir. Ancak adrenal bezlerin fonksiyonları 19. yüzyılın ortalarına kadar saptanamamı , 1855'te Thomas Addison tarafından egzersiz, genel ekonomi ve vücut fonksiyonları üzerine etkilerine dikkat çekilmi tir. Bundan kısa süre sonra

Charles Brown-Sequard köpeklerde adrenalectomi yaparak bu durumun ya amsal önemini ortaya koymuştur. Bundan sonra adrenal bezin tümörleri tek tek bildirilmeye başlanmıştır.

Hipofiz bezi ise adrenal bezlerden daha önce keşfedilmiştir, üçüncü yüzyılda Galen tarafından ilk kez phlegmon olarak görülmüştü ve Latince "pituita" olarak tanımlanmıştır. 1672'de Richard Lower tarafından ilk kez hipofiz bezinin fonksiyonlarına dikkat çekilmiştir. 20. yüzyılda ise kısmen tanımlanan akromegali hariç hipofiz tümörleri ve klinikleri hakkında çok az şey biliniyordu. 1901 'de Harvey Cushing ilk olarak 14 yaşında obez, tedaviye yanıt vermeyen progresif görme kaybı ve baş ağrısı olan bir hastada otopsi yaparak hipofizer tümör saptamıştır. Aynı dönemlerde Alfred Frohlich'in de benzer vakası olduğunu öğrenen Cushing araştırmalarına devam etmiştir. Sonrasında ilk hastası olan Minnie G.'de hiperkortizolizmle başlı bir sendromu tanımlamıştır. Cushing araştırmalarının sonucunda 12 vakayı içeren Cushing sendromu ile ilgili ilk yazısını yayınlamıştır (Cushing ve ark.,1932).

Bundan kısa süre sonra Bishop ve Close, Cushing sendromu olarak adlandırdıkları çok benzer vakalarını yayınlamıştır. 1960'da Liddle ve Shute, Cushing sendromu tanısında üç anamanın gerektiğini göstermişler, bunları klinik sendromun tanımlanması, hiperkortizoleminin gösterilmesi, üç nedeninin arasında ayırıcı tanının yapılması olarak bildirmişlerdir (Shute ve ark.,1969). Bunu günümüze kadar pek çok araştırmacı izlemiştir.

2.2.CUSHING SENDROMU:

Cushing sendromu, de i ik nedenlere ba lı olarak geli en kronik glukokortikoid fazlalı ının neden oldu u klinik tabloları tanımlar. Cushing sendromu ACTH'a ba ımlı veya ba ımsız olarak geli ebilir.

2.2.1.Cushing sendromunda etyoloji

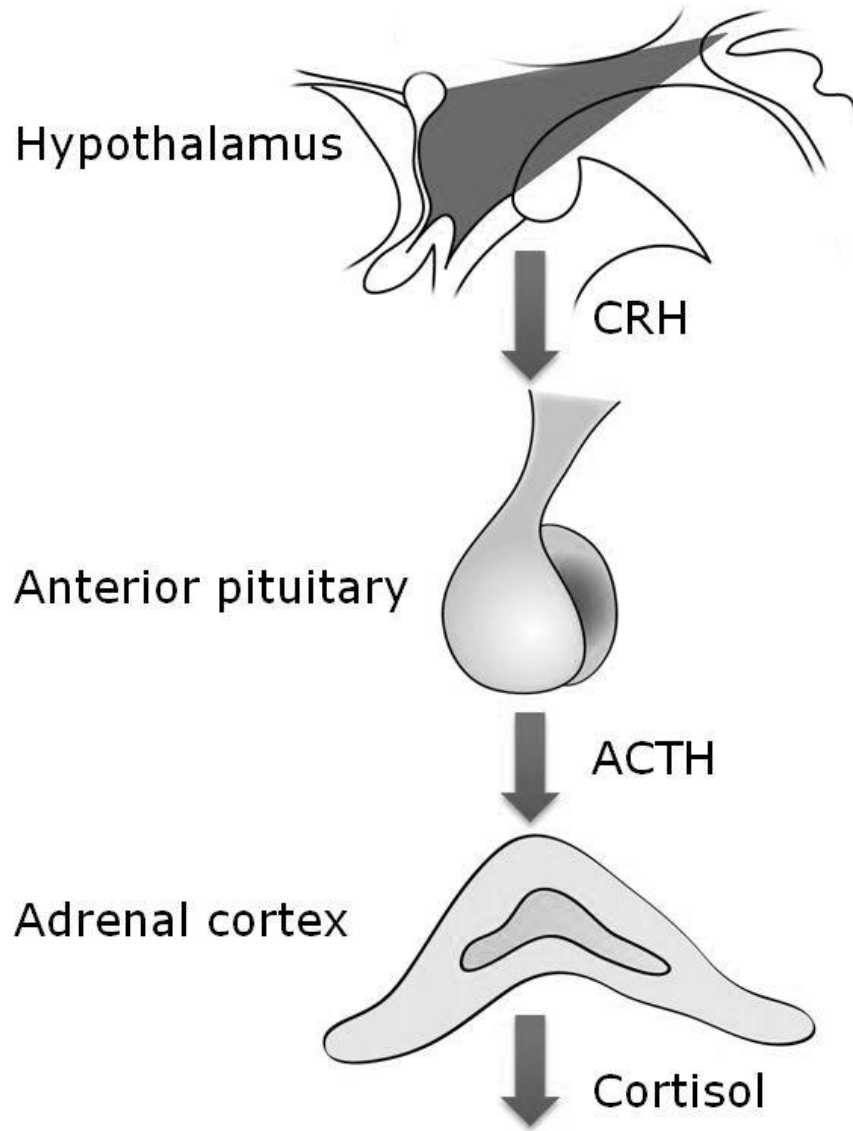
ACTH-ba ımlı	ACTH-ba ımsız
<ul style="list-style-type: none">· Hipofizer (Cushing hastalı ı)· Ektopik ACTH sendromu· Ektopik CRH sendromu· ACTH kullanımı	<ul style="list-style-type: none">· Adrenal adenom· Adrenal karsinom· Makronodular adrenal hiperplazi (kısmen ACTH ba ımlı)· Pigmente mikronodular adrenal hiperplazi· Anormal hormon reseptör ekspresyonu veya fonksiyonuna ba lı adrenal hiperplazi (AIMAH) (gastrik inhibitör polipeid, vazopressin, -adrenerjik ajanlar gibi)· McCune- Albright sendromu· Glukokortikoid kullanımı

2.2.2. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksının Temel Özellikleri

ACTH Sentezi: ACTH proopiomelanokortinin posttranslasyonel parçalanması sonucu ortaya çıkan peptid yapıda bir hormondur. Proopiomelanokortinin parçalanması sonucu başka peptid yapıda hormonlar da ortaya çıkmaktadır (LPH, MSH, β -endorfin).

Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aks Etkileimi: Ön hipofizden gerçekleştirilen ACTH salınımı birtakım stimülatör ve baskılayıcı uyarıların kontrolü altındadır (Akana ve ark.,1992; Jacobson ve ark.,1991). Primer uyarıcı hormon kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), hipotalamusun paraventricüler nükleuslarının parvoselüler nöronlarında sentez edilerek median eminensiyadaki kapiller dolaşıma salınır. Arginin-Vazopressin (AVP) de hipotalamusun paraventricüler nükleuslarındaki parvoselüler nöronlarda sentezlenir ve ACTH salınımında rol oynar (Aguilera ve ark.,2000). CRH ve AVP median eminensiyadaki kapiller damarlara salınarak buradan ön hipofize geçerek ACTH salınımını sağlar. Bunun yanında ACTH salınımını inhibe eden en kritik kontrol mekanizması adrenal bezlerden üretilen kortizoldür, buna 'glukokortikoid geri besleme' denir ve deksametazon baskılama testinin temelini oluşturmaktadır.

ekil 1. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı



Hipotalamustan CRH ve AVP salınımını de i ik uyarılar artırır. Bunlardan bazıları strese cevap olarak beynin de i ik alanlarından çıkan impulslarla hipotalamusun paraventricüler nükleuslarındaki parvoselüler nöronların aktive edilmesine neden olur (Akana ve ark.,1992; Jacobson ve ark.,1991). Diurnal

ritim ise hipotalamusun suprakiazmatik nükleuslarından çıkan impulslar sonucu meydana gelir. Glukokortikoid geri besleme kortizol yüksekli ini algılayan hipokampustaki reseptörler ile hipotalamustaki parvoselüler nöronlara inhibe edici impulslar yollayarak CRH salınımını da azaltmaktadır (Jacobson ve ark.,1991). Bununla beraber beynin bir çok bölgesinde yüksek kortizol düzeyini algılayan reseptörler bulunmakta ve hipotalamusa uyarılar göndermektedir (Raff ve ark.,2003).

Sirkadiyen Ritim: Kortizol epizodik bir salınım özelli i gösterir. Sirkadiyen ritimde, kortizol sabah saat 07:00-08:00 sıralarında en yüksek düzeydedir ve gece yarısından hemen sonraki zamanda en dü ük düzeylere iner (Raff ve ark.,2003). Cushing sendromunda sirkadiyen ritim bozulmu tur .

2.2.3. Kortizol Etki Mekanizması ve Metabolizması:

Etki Mekanizması: Glukokortikoidlerin reseptörleri hücrenin sitoplazmasında yer alır. Kortizol reseptöre ba landıktan sonra bazı spesifik genlerin ekspresyonunu ve bazı proteinlerin sentezini artırır. Hücrede steroide yanıt olarak meydana gelen olaylar fizyolojik de i ikliklerden ve Cushing sendromunda ortaya çıkan klinik bulgulardan sorumludur. Ayrıca glukokortikoid reseptörleri hipofizde, hipotalamusta ve hipokampusta geri besleme mekanizmasının i lemesinden, beynin di er alanlarındaki glukokortikoid reseptörler ise Cushing sendromundaki nöropsikiyatrik bulgulardan sorumludur.

Cushing sendromunda görülen hiperlipidemi ve hipertansiyon, glukoz intoleransı veya diyabet ya da karaciğer ve kas dokusundaki reseptörler üzerinden oluşmaktadır.

Glukokortikoidlerin kan basıncı, yağ dokusu, kan volümü ve böbrek fonksiyonları üzerine olan etkisi yakın zamanda anlaşılmıştır. Çok ilginç olarak *in vitro* glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörlerine olan kortizol afinitesi benzerdir. Ancak mineralokortikoid düzeylerindeki en küçük değişiklikler plazma sodyum ve potasyum düzeylerinde de değişikliklere neden olurken, kortizolün kan seviyesi artırılsaydı yükselmeden kan elektrolitlerinde de değişiklik meydana gelmemektedir (Raff ve ark.,2003).

Metabolizması: Kortizolün %5'i plazmada serbest dolaşırken, %95'i kortizol bağlayıcı globulin ve albümine bağlı olarak dolaşmaktadır (Raff ve ark.,2003). Kortizolün primer klirensi karaciğerde glukuronidle konjuge edildikten sonra böbrekten atılması ile olur. Bir diğer mekanizma ise serbest kortizolün glomerüler filtrasyon yolu ile atılmasıdır ki bu mekanizma aynı zamanda tanı testlerinden biri olan idrarda serbest kortizol ölçümünün temelini oluşturmaktadır. Hücre içi bir enzim olan ve daha çok böbrekte bulunan 11-β hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 (11-β HSDH-2) kortizölü biyolojik olarak daha az aktif olan kortizona çevirir. Bu durum böbrekteki mineralokortikoid reseptörlerini kortizol aktivitesinden korur. Ancak kortizol üretiminin çok fazla olduğu Cushing sendromlarında ise bu koruma mekanizması enzimin kapasitesinin üzerinde kortizol bulunduğu için anlaşılmaz olur ve hipertansiyon, hipervolemi, hipopotasemi gibi etkileri ortaya çıkar. Karaciğerde en fazla

miktarda olmak üzere bazı dokularda bulunan 11- β HSDH-1 enzimi inaktif formdaki kortizonu aktif kortizole çevirir. Biyokimyasal olarak hiperkortizoleminin bulunmadığı obez hastaların abdominal yağ dokularında 11- β HSDH-1'in normalden fazla üretildiğinin ortaya konması ve patolojik olarak Cushing sendromu tanısı konulan ancak klinik olarak Cushing sendromu bulgularını içermeyen hastalarda kısmi 11- β HSDH-1 eksikliği tespit edilmesi bu enzimin kortizol klirensinde önemli rol oynadığını ve hastaları hiperkortizolemiye karşı koruduğu hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur (Tomlinson ve ark.,2002; Masuzaki ve ark., 2001).

2.2.4 Cushing sendromunun klinik özellikleri

Cushing sendromunun klinik özellikleri oldukça geniş bir spektruma sahiptir ve Tablo 2'de özetlenmiştir. Cushing sendromundaki klinik endojen fazla kortizol üretiminin veya uzun süreli glukokortikoid tedavisinin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Masuzaki ve ark., 2001). Glukokortikoid kullanımı Cushing sendromunun en sık nedenidir. Epidural ve topikal (nazal, inhaler, dermal) steroid kullanımının dahi hipotalamik-hipofizer-adrenal aksı baskılandığı ortaya konulmuştur (Terzolo ve ark.,2002).

Tablo 2. Cushing sendromlu hastalarda görülen bazı yakınmalar ve fizik muayene bulguları

Aydede yüzü	Libido kaybı	Depresyon, Psikoz
Bufalo hörgücü	Hirsutizm	Hiperpigmentasyon
Supraklaviküler yağ birikimi	Baş ağrısı	Ciltte incelme ve kolay kanama
Saç dökülmesi	Letarji	Tekrarlayan enfeksiyonlar
	Mor striae	Kilo alma
	Akne	Halsizlik
	Ödem	
	Bel ağrısı	

Endojen kortizolün fazla üretilmesinin fizyolojik sonuçları klinik sendromu meydana getirmekte ve dış görünüşü olarak metabolik sendromdan ayırmak oldukça güç olabilmektedir (Terzolo ve ark.,2002). İnsülin direnci ile birlikte dislipidemi, hipertansiyon, santral obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve bütün bunların ortak sonucu olan ateroskleroz ve erken kardiovasküler hastalık Cushing sendromu ile ilişkilili olmakla beraber metabolik sendromda da görülebilmektedir. Cushing sendromunun tanısı genellikle klinik bulgularla konulmamaktadır, çünkü tüm hastalarda görülen ortak bir klinik bulgu mevcut değildir. Cushing sendromunda karakteristik bulgular olan supraklaviküler yağ birikimi, 1 cm' den geniş mor striae, proksimal kas güçsüzlüğü ve ciltte kolay kanama hastaların küçük bir kısmında görülmektedir. Cushing sendromu ile

ilgili di er klinik ve laboratuvar bulgular psödo-Cushing sendromuna neden olan alkolizm, depresyon, anksiyete, kontrolsüz diyabet ve obezitede de görülür (Terzolo ve ark.,2002).

2.3.CUSH NG SENDROMUNDA PATOF ZYOLOJ

Kortizol, hipofizden salgılanan ACTH'nin kontrolü altında adrenal bezlerin zona fasikülata ve zona retikularis tabakalarından salgılanmaktadır. ACTH ise hipotalamustan salgılanan kortikotropin releasing hormon (CRH) ve vazopressin ile kontrol edilmektedir. Normal ki ilerde kortizol sirkadiyen bir ritimle salgılanmaktadır. Cushing sendromunda sirkadiyen ritim kaybolur. Cushing sendromu etyoloji açısından ACTH ba ımlı ve ACTH'dan ba ımsız olarak iki büyük gruba ayrılmaktadır (Tablo-1). Cushing sendromunda mineralokortikoid hormonların seviyesi yüksekken, renin-anjiyotensin sistemi normal bulunmu tur. Katekolaminlere kalp düzeyinde duyarlılıkta ve kardiyak debide artı hipertansiyon geli mesine katkıda bulunan faktörlerden olabilir (Ritchie ve ark.,1990; Magiakou ve ark.,2006).

Hastaların yakla ık %80-85'ini ACTH-ba ımlı form olan hipofizer Cushing hastalı ı olu turmaktadır. Bunun da %80'ini hipofizer tümörler, kalan %20'sini ise ektopik ACTH sendromlarına yol açan tümörler olu turmaktadır. Ba ta akci erin karsinoid tümörü ve küçük hücreli akci er karsinomu olmak üzere, pek çok tümör ektopik ACTH kayna ı olabilmektedir. ACTH ba ımlı olmayan Cushing sendromu tüm vakaların %15-20'sini olu turmaktadır ve büyük ço unlukla adrenal tümöre ba ılı olarak, daha nadiren de primer pigmente

nodüler adrenal hastalının (izole veya Carney kompleksinin bir parçası) komponenti ve makronodüler hiperplazi olarak görülebilmektedir.

ACTH, adrenal korteksin her üç tabakasını da uyararak steroid üretimini artırır. Sürekli uyaran altında kalan adrenal bez büyümeye başlar. Bu durum histolojik boyutta büyüme ve hiperplaziye neden olur. Mikro ve makro nodüller (>1 cm) görülebilir. ACTH bağımsız olan formlarda ise daha çok adrenal aktivitede artış görülmektedir. Adrenal adenomlar sadece glukokortikoid salgılayan zona fasikülata hücrelerinden oluşmaktadır.

Hiperkortizolizme başlı olarak ACTH supresedir, buna başlı olarak adenomlu doku atrofiye uğrar. Hipofizer Cushing hastalısının hemen hemen tamamının nedeni soliter kortikotrop adenomlardır. Bu tümörlerin büyük kısmı intrasellar mikroadenomalar (<1cm), %10'unu ise makroadenomalar oluşturmaktadır. Bu tümörlerin, klonal çoğalma ya da artmış hormonal stimülasyon veya anormal feed-back mekanizmalara başlı olarak meydana gelen hiperplaziye başlı oluşturmaktadır. Anormal uyarının devamı hücrelerde mutasyonlara ve klonal ekspansiyona neden olabilmektedir. Bilinen onkogenler ve tümör süpressör genlerin kortikotropinomalarda patogeneizde önemli rol almadıkları düşünülmektedir. Hayvansal deneyler siklin başlı kinaz inhibitör p27(Kip1)'in kortikotrop tümör gelişiminde rol aldığını düşündürmektedir. Sitogenetik çalışmalar selim hipofiz adenomlarında, 6p kazanılması, kromozom 2,15q ve 22 kaybı gibi çok sayıda kromozomal değişikliklerin olduğunu göstermektedir (Karbonits ve ark.,2002).

Adrenal nedenli Cushing sendromunun patofizyolojisinde tek bir açıklama mümkün değildir. Adrenal kanserlerde IGF-2'de artmış ekspresyon,

CDKN1C'nin (G1 siklin ba ımlı kinaz inhibitörde) ve H19'un (büyüme supressör) azalmı ekspresyonu ile beraber, paternal 11p15.5 isodisomy varlı ı önemli rol oynuyor gibi görünmektedir. P53 mutasyonu kısmen etkili olabilir. Adenoma ve karsinoma monoklonal, nodüler hiperplazi ise sıklıkla poliklonal olma e ilimindedir (Beuschlein ve ark.,1994). Primer pigmente nodüler adrenal hastalıkta (PPNAD), kromozom 2p16 ve 17q22-24 üzerindeki genlerin sorumlu oldu u bildirilmektedir. Son dönemde sporadik ve ailevi Carney kompleksi bulunan hastaların yarısında 17q22-24 lokusunda bulunan, tip 1a proteinkinaz A düzenleyici geni kodlayan, PRKAR1A tümör supressör gen mutasyonu gösterilmi tir (Kirschner ve ark.,2000). McCune-Albright sendromunda bilateral nodüler hiperplaziden ise, G protein -subuniti kodon 201'de bulunan aktive edici mutasyon sorumlu tutulmaktadır. Mutasyonla beraber siklik adenosin monofosfat stimülasyonu olur, steroidogenik yolakta aktivasyon geli ir ve sonuç olarak nodül olumu ve glukokortikoid artı ı olmaktadır. Mutasyonun bulunmadı ı internodüler adrenal kortekste atrofi geli ir (Kirschner ve ark.,2000).

Anormal hormon reseptör ekspresyonu veya fonksiyonuna ba ılı adrenal hiperplazi (AIMAH) Cushing sendromunun nadir nedenlerindedir (<%1), bilateral makronodüler adrenal hiperplaziye ba ılı geli mektedir. Ço unlukla sporadik olup nadiren ailevi vakalar bildirilmi tir. Nedeni bilinmemekle beraber, bazı nodüllerde adrenal bezlerde normalde bulunan veya ektopik reseptör ekspresyonunda artı oldu u saptanmı tir. Bu sendromun en iyi bilinen örne i gıda-ba ımlı Cushing sendromudur (Lacroix ve ark.,2001). GIP'te postprandiyal artı ın Cushing sendromundan sorumlu oldu u, sabah açlık kortizolü dü ük veya

normalken yemek sonrası kortizolde dramatik artı meydana geldi i bildirilmi tir. ACTH ise dü ük seviyelerde saptanmı tır. GIP reseptörlerinin ektopik ekspresyonu bu tablodan sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca vazopressin ve -reseptör ekspresyonlarında artı a ba lı sendromlar da bildirilmi tir (Lacroix ve ark.,1997).

2.4. CUSH NG SENDROMUNUN B OK MYASAL TANISI

drarda serbest kortizol ölçümü: drara hem karaci erde konjuge edilmi metabolitler hem de glomerülden filtre edilen serbest kortizol geçmektedir. Kortizol düzeylerindeki artı glomerüler filtrattaki serbest kortizol ve metaboliti 17-OH kortikosteroidin atılımının artmasına neden olmaktadır. En iyi ölçüm performansı likit veya gaz kromatografisi ile birle tirilmi kitle spektrometrisi ile elde edilir. Bu metotla normal üst limitler 90-120 µg/gün kadar de i mektedir. Yüksek performansa sahip yeni gaz veya likit kromatografisi ile birle tirilmi kitle spektrometrisi eski yöntemlerin yerine geçmi tir. Psödo-Cushing sendromuna neden olan alkolizm, polikistik over sendromunda, depresyon ve yeme bozuklarında, kötü kontrollü diyabet, hipertiroidizm, ailesel glukokortikoid rezistans sendromunda, uyku apne, karbamazepine ve fenofibrat gibi bazı ilaçlara ba lı olarak idrarda serbest kortizol düzeyi likit kromatografi yönteminde bile yanlış pozitifliklere neden olabilmektedir (Meikle ve ark.,2003; Nieman ve ark.,2002). drarda serbest kortizol düzeyinde problemlere yol açan di er bir durum ise böbrek fonksiyonlarında bozukluktur. drardaki serbest kortizol miktarı filtre olan serbest kortizolün reabsorbe olması ve böbrekteki 11-

β HSDH-2 ile inaktive edilmesi gibi mekanizmalarla belirlenir. Böbrek fonksiyon bozuklukları (GFR < 30 mL/dk) serbest kortizolün filtrata daha az düzeyde geçmesine sebep olur (Nieman ve ark.,2005). Fazla su alımı veya idrar miktarının arttığı durumlar da reabsorbe olan serbest kortizol düzeyi azalacağından idrarda serbest kortizol düzeyinin yanı sıra yüksek ölçülmesine neden olur (Mericq ve ark.,1998).

İdrarda serbest kortizol ölçümü Cushing sendromunun tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (Corcuff ve ark.,1998). Yirmi dört saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi bakılmasının dezavantajları ise; toplanmasının zor olması ve idrar miktarından etkilenmesidir. Diğer önemli bir sorun ise dışarıdan alınan kortikosteroidlerin çapraz reaksiyona neden olmasıdır (Cizza ve ark.,1996).

Düşük Doz Deksametazon Süpresyon Testi; Düşük doz deksametazon testinin temel mekanizması dışarıdan alınan deksametazonun normal hipotalamus-hipofiz-adrenal aksında süpresyona neden olurken, kortizol üretiminin uygunsuz olarak arttığı Cushing sendromunda yeterli süpresyonun oluşmamasına dayanır (Newell-Price ve ark.,1998). Düşük doz deksametazon testi genellikle gece 23:00 veya 24:00'de 0.5-2 mg deksametazonun oral alınması ve sabah 08:00 veya 09:00 da plazma kortizol düzeyinin tayini şeklinde uygulanmaktadır (Newell-Price ve ark.,1998; Crapo ve ark.,1979). Kolay uygulanabilir olması açısından 1 mg deksametazon testi daha fazla kabul görmektedir. Bu test sonrasında sabah plazma kortizol düzeylerinin 7.2 µg/dl üzerinde olması kuvvetli bir şekilde Cushing sendromunu düşündürmekle birlikte küçük bir hasta grubunda Cushing sendromu olmasına karşın plazma kortizol düzeyleri 3.6-7.2

$\mu\text{g/dl}$ düzeyine süprese olmakta ve yanlı negatifli e neden olmaktadır (Montwill ve ark.,1994). Dü ük doz deksametazon sonrasında plazma kortizol düzeyinin $1.8 \mu\text{g/dl}$ ve altına baskılanması baz alındı ında bu testin duyarlılı ı oldukça artmaktadır (Wood ve ark.,1997).

Deksametazonun emilimini ve metabolizmasını etkileyen ilaçlar ve böbrek yetmezli i gibi faktörler malabsorbsiyonu olan veya test uyumu açısından üphe duyulan hastalarda testin performansını etkilenebilmektedir (Newell-Price ve ark.,1998). Bu test sırasında plazma kortizol düzeylerinde %50' den fazla baskılanmaya bakılarak Cushing hastalı ı ile ektopik ACTH salınımı ile beraber olan, ACTH ba ımsız Cushing sendromunun ayrımını da yapmak mümkün olmaktadır.

Gece yarısı serum ve tükrük kortizol ölçümü ve diurnal ritim: Kortizol salınımı insan vücudunda sirkadiyen ritim göstermektedir. Bu sirkadiyen ritimde kortizol sabah 03:00-04:00 den sonra artmaya ba lar ve 07:00-09:00' da en yüksek düzeyine ula ırken, uykudan hemen sonra gece 24:00 de ise en dü ük de erine ula ır. Sabah kortizolünün gece kortizolüne oranı Cushing sendromlu hastalarda 2'nin altına iner (Newell-Price ve ark.,1998). E er gece ölçülen kortizol düzeyinde kesme de er olarak $7.5 \mu\text{g/dl}$ üzeri alınırsa, %94-97 oranında Cushing sendromu do rulanabilmektedir. Gece yarısı plasma kortizol düzeyi $1.8 \mu\text{g/dl}$ nin altında ise büyük ölçüde Cushing sendromu dı lanır. Gece yarısı tek ölçüm yönteminin duyarlılı ı %100'lere yakla maktadır. Newell-Price ve ark. yaptıkları histopatolojik olarak Cushing sendromu tanısı koydukları dü ük doz deksametazon testinde $1.8 \mu\text{g/dl}$ nin altında çıkan 3 hasta da dahil olmak üzere,

150 hastanın tamamında gece yarısı kortizol düzeyini 1.8 µg/dl nin üzerinde bulmu lardır (Newell-Price ve ark.,1998). Hastaneye yatı stresi, konjestif kalp yetmezli i ve enfeksiyonlar yalancı pozitifliklere neden olabilmektedir. A ır depresyon durumunda ve a ır hastalıklarda da sirkadiyen ritmin kayboldu u bilinmektedir (Newell-Price ve ark.,1998).

Gece yarısı serbest tükruk kortizolünün ölçülmesi yakın zamanda ortaya çıkan ve 1 mg deksametazon testine alternatif olarak sunulan bir yöntem olup, Cushing sendromu taraması için oldukça etkili gibi gözükmektedir (Raff ve ark.,2002). Temel prensip idrarda serbest kortizol ölçümüne benzemektedir. Cushing sendromunda artan kortizol miktarı ile beraber tükrukta ba lı olmayan kortizol düzeylerinde de artı olması ve bunun ölçülmesi temeline dayanmaktadır. Bununla beraber idrarda serbest kortizolün toplanmasındaki güçlükler, hastaların bir kısmında yalancı negatiflikler nedeniyle bir kaç gün üst üste toplanmasının gerekmesi ve hasta uyumu gibi nedenlerden dolayı tükrukta serbest kortizol ölçümü daha kullanı lıdır. Normal artlar altında tükrukta serbest kortizol düzeyi 0.11 µg/dL nin altındadır. Cushing sendromlu hastalarda ise 0.25 µg/dL nin üzerindedir. De er 0.11-0.25 µg/dL arasında oldu unda sebep psödo-Cushing sendromu da olabilece inden ek biokimyasal tetkiklere ihtiyaç vardır.

2.5. CUSH NG SENDROMUNUN AYIRICI TANISI

İlk a amada Cushing sendromunun tanısı konulduktan sonra ikinci a amada lokalizasyonun yapılması gerekmektedir. Hastaların yaklaşık %80'i hipofiz tümörlerinden, daha dü ük bir kısmı ise ektopik ACTH sendromuna sebep olan

hipofiz dı ı neoplazmlardan ve sürrenal tümörlerden kaynaklanmaktadır. Bazı ektopik ACTH salınımlı tümörler, tümör belli büyüklü e ula madan önce klinik ve biokimyasal olarak Cushing sendromunun bulgularını ortaya çıkarırlar. Bu tür ACTH üretiminin ister hipofizer isterse hipofiz dı ı tümöral veya non-tümöral nedenlerle arttı ı Cushing sendromuna ACTH ba ımlı Cushing sendromu denir. Sürrenal bezlerde kortizol üretiminin arttı ı Cushing sendromuna ise ACTH'dan ba ımsız Cushing sendromu denilmektedir. En sık neden sürrenal kaynaklı adenomlardır. Bunun yanında sürrenal karsinom ve nodüler hiperplaziler de Cushing sendromuna neden olabilmektedir. Makronodüler hiperplazideki moleküler bozukluk yakın zamanda ortaya çıkarılmı tır ve protein kinaz A' da mutasyondan kaynaklandı ı saptanmı tır (Carney complex) (Stratakis ve ark.,2001). Bunun dı ında kortizolün aberran üretimine neden olan glukoz ba ımlı insülinotropik polipeptid, vazopressin ve β -Human Chorionic Gonadotropin/Luteinizan hormon (β -HCG/LH) veya Gs- subunitinde aktivasyonuna neden olan mutasyonlar (McCune Albright sendromu) da Cushing sendromuna neden olmaktadır (Cushing ve ark.,1932). ACTH ba ımlı ve ba ımsız grubu birbirinden ayırmak için kullanılan testler non-invaziv ve invaziv testler olmak üzere ba lıca iki ba lık altında incelenmektedir.

2.5.1 Non invaziv testler:

ACTH ölçümü: Cushing sedromunun ayırıcı tanısında fikir veren testlerden birisidir. ki taraflı immunometrik assay spesifitesi ve sensitivitesi iyi oldu u için geçti imiz 15 yılda klinik endokrinolojiye büyük yarar sa lamıştır. Süprese

olmu ACTH düzeyleri (<5 pg/mL) sürrenal (ACTH kaynaklı olmayan) ile ili kili Cushing sendromunu i aret etmekteyken, normal veya normalden yüksek ACTH düzeyleri (özellikle > 20 pg/mL) ise daha çok Cushing hastalı nı dü ündürmektedir. Buna kar ın bazı sürrenal nodüllerde ise kortizol salınımı siklik olabilmekte ve bu da ACTH' da tam olmayan baskılanma ile sonuçlanmaktadır [5-20 pg/mL]. Bu hasta grubuna CRH stimülasyon testi ile ayırıcı tanı yapmak gerekmektedir. CRH stimülasyon testinde testte adrenal kaynaklı Cushing sendromunda CRH uyarısından sonra ACTH da zayıf bir artı olmaktadır [genellikle <30 pg/mL]. Ektopik ACTH sekrete eden tümörlerde ACTH düzeyleri genellikle normalin üzerinde olmakla beraber pratikte Cushing hastalı ı ile ayırımı yapmada faydası yoktur (Raff ve ark.,1989).

Yüksek doz deksametazon süpresyon testi: Test ektopik ve santral Cushing sendromunun ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (Cushing ve ark.,1932; Newell-Price ve ark.,1998). Bu testin temelinde Cushing hastalı na neden olan hipofiz bezi tümörünün monoklonal olarak ço alan kortikotrop hücrelerden oluşması ve glukokortikoid reseptörü eksprese etmesi yatmaktadır. Teorik olarak yeterince yüksek dozda deksametazon uygulandı nda ACTH üretimi baskılanmakta, bu durum idrar kortizolüne de yansımaktadır. Buna kar ın bu yöntemle her zaman tam ayırım yapmak mümkün olamamaktadır. Bunun nedeni ise özellikle bron ial karsinoid gibi nöroendokrin tümörlerin de glukokortikoid reseptörü eksprese etmesi ve yüksek doz deksametazon ile süprese olmasıdır (Isidori ve ark.,2007; Isidori ve ark.,2006). Test için 48 saat boyunca a ız yoluyla her 6 saatte bir 2 mg deksametazon verildikten sonra idrarda 17-HCS ve SK' deki baskılanmaya

bakılır. E er 17-HCS düzeyinde %64' den fazla ve SK'de %90' dan fazla baskılanma varsa testin duyarlılığı %83, özgüllüğü %100'dür. Bu teste alternatif olarak 8 mg tek doz testi geliştirilmiştir. Bu testte gece saat 23:00'de 8 mg deksametazon tek doz ağız yoluyla alınmasından sonra sabah saat 08:00'de veya 09:00'da plazma kortizol düzeylerinde başlangıca göre %50 ve daha fazla baskılanma olması halinde lezyonun hipofizer olduğu düşünülür ve bu kesimde de erle testin duyarlılığı %92 özgüllüğü %100 bulunmuştur (Newell-Price ve ark.,1998, Flack ve ark.,1992;Dichek ve ark.,1994). Malabsorpsiyon ve çeşitli ilaçlar sebebiyle deksametazon emiliminin yeterli olmaması yüksek doz deksametazon testinin yalancı negatiflik sebepleri arasındadır. Bunun da başlangıca nedenleri malabsorpsiyon gibi emilim ile ilgili problemler veya deksametazonun klirensini artıran ilaçlardır.

CRH ve Desmopressin ile stimülasyon testleri: Fizyolojik temeli yüksek doz deksametazon testi ile aynıdır. Hipofizer kaynaklı Cushing sendromu kortikotrop hücrelerin monoklonal çoğalması ile oluştuğu için CRH sonrasında plazma kortizol ve ACTH düzeylerinde artışı olmakta, bu da ektopik ve santral Cushing sendromunun ayırımında kullanılmaktadır (Cushing ve ark.,1932). Ancak bazı ektopik tümörlerde de CRH reseptörleri olduğu için aynı santral Cushing sendromunda olduğu gibi kortizol ve ACTH artışı görülebilmektedir (Cushing ve ark.,1932, Isidori ve ark.,2007). Test için CRH verilmeden 15 dakika önce ve CRH hemen öncesinde kan alınır, daha sonra 1 µg/kg dozunda CRH (maksimal doz 100 µg) i.v. olarak verilir ve 15,30,45,60,90 dk'larda kortizol ve ACTH için kan örnekleri alınır. Tanı kriteri olarak ise bazal kortizol düzeyinde %20 ve

üzerinde artı veya ACTH düzeyinde %50 ve üzerinde artı olması kullanılmaktadır. Testin duyarlılık ve özgüllü ü ACTH baz alınınca, sırasıyla %86 ve %95, buna kortizol de ilave edilince %91 ve %95'dir (Newell-Price ve ark.,1998). Desmopressin benzer bir mekanizma ile kortizol ve ACTH düzeylerinde artı a neden olarak ektopik ve santral Cushing sendromu ayırımında kullanılan testler arasındadır (Cushing ve ark.,1932; Aguilera ve ark.,2000).

Metirapon testi: Test sabah saat 08:00 de ba lar ve test süresince her 4 saatte bir 750 mg metirapon 24 saat boyunca oral olarak alınır. Testten 1 gün önce ve test sonrasında 24 saatlik idrarda 17-HCS ve/veya 11-Deoksikortizol (idrarda) ve kanda 11-Deoksikortizol (DOC) bakılır. drar 17-HCS düzeylerine %70 den fazla artı ve kanda 11-DOC düzeyinde 400 kattan daha fazla artı dikkate alındı nda testin duyarlılı ı %71, özgüllü ü %100 olarak saptanmı tır (Newell-Price ve ark.,1998).

Cushing sendromu ile psödo-Cushing sendromunun ayırıcı tanısında deksametazon-CRH testi: Cushing ile psödo-Cushing sendromu arasında klinik ve biyokimyasal çok fazla ortak yan bulunmaktadır, bu nedenle klinisyenlerin ayırımını yapmakta zorlandıkları alanlardan birisidir. Bu amaçla kullanılabilecek testler arasında dü ük doz deksametazon testi yer almaktadır. Hastaya 6 saatte bir 0.5 mg deksametazon verildikten sonra ölçülen plazma kortizol düzeyi 1,8 µg/dl altında saptandı nda, hastada Cushing sendromu olmadı na karar verilir. Ancak bu test ile Cushing ve psödo-Cushing ayırımını yapmak zordur. Bu teste CRH stimülasyonu eklendi inde tama yakın ayırım yapmak mümkün olmaktadır

(Martin ve ark., 2006; Yanovski ve ark., 1998). Bu test hipofiz-hipotalamus-adrenal aksı üzerine glukokortikoidlerin geri besleme etkisi ve hipotalamus üzerine CRH etkisi varlı ından yararlanarak yapılmaktadır.

Serum K düzeyi: Cushing hastalı ı olan hastaların %10'unda da hipopotasemi görülürken, ektopik Cushing sendromlu hastaların hemen hemen tamamında hipopotasemi görülmektedir. Buna kar ın spesifikli i oldukça dü üktür (Isidori ve ark.,2006).

2.5.2 Santral ve ektopik Cushing sendromu ayırımında kullanılan invaziv testler:

Bilateral inferior Petrozal veya Kavernözal Sinüs Örnekleme:

Büyük meta analiz serilerinde hiç bir non-invaziv test %100 tanısal yarar sa lamamaktadır. Özellikle 4 mm altındaki hipofizer lezyonlar fonksiyonellik açısından herhangi bir özellik ta ımamaktadır. Bunun nedeni %10 düzeyine yakla an mikroadenom sıklı ı ve Cushing hastalı ında ancak %50-60' sinde görüntüleme yöntemleri ile patoloji saptanabilmesidir. nvaziv i lemler özellikle radyolojik görüntüleme yöntemleri tanıda yardımcı olmadı ında ve hipofiz cerrahisine yardımcı olmak hususunda fayda sa lamaktadırlar. Bu test ilk olarak Corrigan ve arkadaş ları tarafından uygulanmaya ba lamı tır. Burada santral ve periferel ACTH oranı 1,4, 1,5 veya 2 nin üzerinde olmasına göre de i ik de erlendirmelerin yapıldı ı çok çe itli çalı malar bulunmaktadır (Newell-Price ve ark.,1998). Bunlar arasında oranın 2 ve üzerinde olması daha kabul görmektedir. Tarafların oranlanması içerisinden en yüksek gradiyent oranların

hesaplanmasında kullanılır. CRH ile stimüle edildi inde testin duyarlılığı daha da artmaktadır. Stimülasyon sonrasında santral/perifer oranı 3 ve üzerinde olması beklenir, genellikle bu pik 3. ve 5. dakikalarda gerçekleşir. Bazal santral/perifer oranı 2 ve üzerinde; CRH ile stimüle edildiğinde 3 ve üzerinde olarak alındığında testin duyarlılığı %93-96 ve özgüllüğü %100'dür. İki taraf arasındaki oran 1.4 ve üzerinde ise lateralizasyon vardır denir (Raff ve ark.,1989; Newell-Price ve ark.,1998; Crapo ve ark.,1979).

2.6. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.6.1 Hipofizinin görüntülenmesi

Hipofiz BT'nin zayıf özgüllüğü ve duyarlılığı (%47 civarında), MR'da %50-60 civarında olup, hafif düzelme göstermektedir (Newell-Price ve ark.,1998; Buchfelder ve ark.,1993). Görüntülemelerde esas sorun tespit edilen mikroadenomlarda lezyonun klinikten sorumlu tutulup tutulamayacağıdır. İnsidentalomaların sıklığı nedeniyle görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen özellikle 4 mm altındaki lezyonlarda genellikle ileri incelemelere gereksinim olmaktadır. Postmortem yapılan bir çalışmada ise insidentaloma insidansı %27 civarında saptanmıştır. (Newell-Price ve ark.,1998). Hall ve ark.'nın normal toplumda yaptığı çalışmada MR ile insidentaloma sıklığı 30-40 yaş grubunda %10 bulunmuştur (Hall ve ark.,1994). Ancak MR ile 6 mm üzerinde bir tümör tespit edilirse bunun cerrahi ile doğrulanması %75-%98 oranındadır (Newell-Price ve ark.,1998). 6 mm'nin altındaki mikroadenomlarda ise durum daha farklı

olup hastaların ancak %52 si cerrahi ile korele olup, bilateral inferior petrozal veya kavernoöz sinüs örnekleme gibi bazı tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Yogi-Morren D ve ark., 2015). Sonuçta MRG'de lezyon saptanması ACTH'nin kaynağının bu lezyon olduğunu kesin olarak ortaya koymazken, yine MRG'de lezyon tespit edilmemesi de ACTH sekrete eden mikroadenomların çok küçük ve MRG ile saptanamayacak boyutta olabilmesi nedeniyle PSÖ gibi ileri incelemeleri gerekli kılmaktadır. Bizim hastanemizde 6 mm ve altındaki boyutlarda adenom tespit edilen veya adenom saptanamayan hastalara inferior petrozal sinüs örnekleme ileri tanısal prosedür olarak uygulanmaktadır.

2.6.2 Adrenallerin görüntülenmesi

Adrenal adenom ile karsinom arasındaki ayrımı yapmak için böbrek üstü bezlerin BT ile incelenmesi yeterli olabilmektedir. Adrenal adenom ile adrenal karsinom ayırımında lezyonun büyüklüğü, BT'de yüksek HU değerleri, MR'da T2 ve in phase-out of phase sekansları tanıya yardımcı olur (Newell-Price ve ark.,1998).

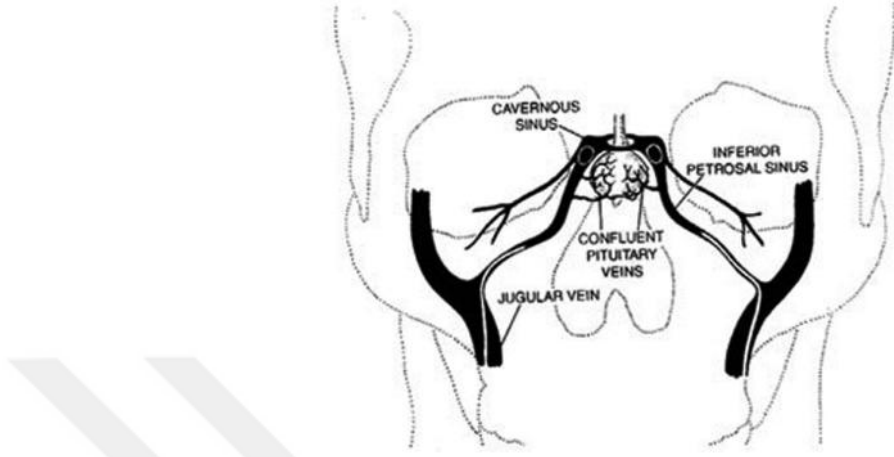
2.6.3 Ektopik Cushing sendromu taramasının yapılması

Ektopik ACTH salgılayan tümörlerin çoğunluğu göğüs kafesinden kaynaklanmaktadır ve ilk amaç olarak düz akciğer grafisi ile taramak gerekir, ancak düz akciğer grafisi ile tarama yeterli değildir. Yüksek rezolüsyonlu BT ile

tarama daha güvenilir gibi gözükmektedir. Timik karsinoidler genellikle 2 cm den büyük olup BT ile kolaylıkla görülebilmektedir. Bunun dışında batin bölgesinin BT ile görüntülenmesi özellikle pankreas kaynaklı tümörler, karsinoidler ve feokromasitoma açısından faydalıdır (Newell-Price ve ark.,1998).

Bununla beraber bazı tümörler bütün görüntüleme ve tanı yöntemlerine rağmen görüntülenememekte ve yerleri tespit edilememektedir. Bazı karsinoid tümörleri, küçük hücreli akciğer tümörü ve medüller tiroid kanseri gibi ektopik ACTH salgılayan neoplaziler de yüksek afiniteli somatostatin reseptörleri ekspres ederler. Radyoaktif işaretli oktreotid ile hem lezyonun aktivitesi hem de yerinin tespiti veya görüntüleme yöntemlerinde tespit edilemeyen lezyonun tanılanması mümkün olabilmektedir (Reubi ve ark.,1990; Phlipponneau ve ark.,1994). FDG PET/BT (Fluorine-18-fluorodeoksiglukoz pozitron emission tomografisi)'nin de son zamanlarda karsinoid tümörlerin tanısında kullanımı giderek artmaktadır (Krüger ve ark.,2006).

2.7. Inferior Petrosal Sinüs Anatomisi



ekil 2. Inferior Petrosal Sinüs Anatomisi

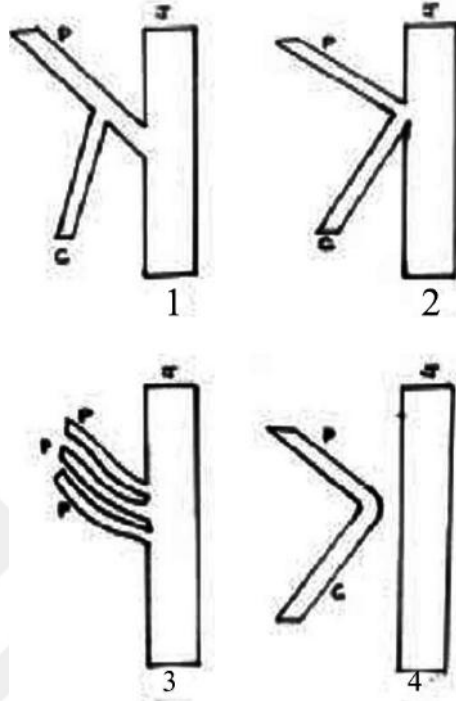
Bilateral inferior petrosal sinüs örneklemesinin i lem ba arısında ve labratuvar sonuçlarının yorumlanmasında bölge anatomisinin bilinmesi oldukça önemlidir. Kavernöz sinüsler pitüiter fossanın her iki yanında yer alır ve internal karotis arter ve kranial sinirler içerisinde geçer. Her iki kavernöz sinüs birbirine dört interkavernöz yolak aracılığıyla bağlantılıdır. Anterior ve posterior interkavernöz sinüsler hemen her insanda görülür ve pitüiter fossanın ön ve arkasında yer alırlar. Inferior interkavernöz sinüs ise pitüiter fossanın tabanında yer alır ve anterior ve posterior pitüiter lobların arasında uzanır. İnsanların küçük bir kısmında bulunmayan inferior interkavernöz sinüs pleksus benzeri, ven benzeri ve mikst olmak üzere 3 formda görülebilir. Son olarak baziler pleksus

ise dorsum sella boyunca uzanır ve interkavernöz sinüslerin ço u insanda en büyü üdür.

Hipofizyal venler ise anterior pitüiter lobdan ayrılarak pitüiter yüzeyde uzanan pleksiform venöz yata a drene olurlar. Normal artlar altında hipofiz bezininin bu eklede gerçeke en drenajı unilateral tarafa gerçeke ir. Bu durum PSÖ tekni inin asıl mekanizmasıdır ve ACTH sekrete eden adenomların laterilazyonu ve örneklemenin bilateral olması gereklili ini gözler önüne serer. Bu nedenle tek taraflı yapılan örneklemele hatalı sonuçlar verebilir. nferior petrosal sinüs kavernöz sinüsü posteriordan drene eder ve anterior juguler foramenden geçerek internal juguler vene katılır. nferior petrosal sinüs bu seyri esnasında dura, pons, medula, internal akustik kanal ve anterior kondilar venden tribüter dallar alır.

nferior petrosal sinüsün internal juguler ven ile yaptığı ı birle im ki isel farklılıklar gösterebilmektedir. PS tipik olarak juguler vene juguler foramenin inferior marjini seviyesinde yaklaşık olarak foramene giri inden 6 mm sonra katılır. Ancak ekstrakranial, intraranial katılımlar ve sigmoid sinüse drenaj gibi anatomik farklılıklarda görülebilmektedir (Deipolyi ve ark.,2012). nferior petrosal sinüsün internal juguler vene drenaj anatomisi de farklılıklar gösterebilmektedir. Bu farklılıkların bilinmesi önemlidir, çünkü lateralizasyonu etkileyebildi i bildirilmi tir (enol ve ark., 2013). PS drenaj anatomik varyantları 4 adettir. En çok görülen tip 1 drenaj olup (%45) PS internal juguler vene direk drene olur ve anterior kondiler venle ili kisi hemen hemen yoktur. Tip 2 drenaj (%24) PS' nin juguler vene dökülmesi öncesinde AKV ile anastomozu eklindedir. Tip 3 drenajda ise PS tek bir ven olarak de il bir

pleksus olarak internal juguler vene drenaj gösterir. Tip 4 drenajda ise PS AKV aracılı ıyla vertebral venöz pleksusa drene olur.



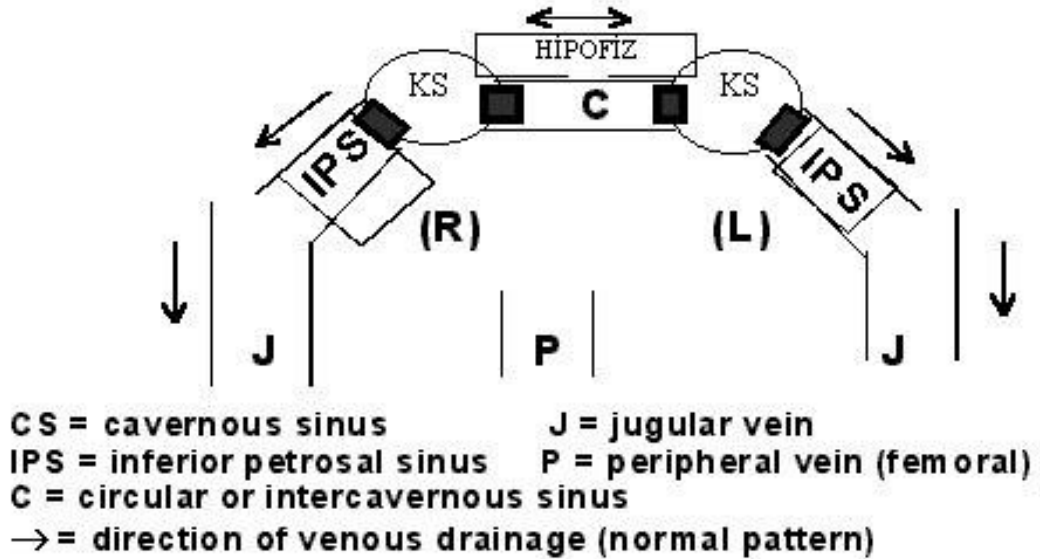
ekil 3. PS drenaj varyasyonları

Bonelli ve arkadaşları ise Tip 1 ve Tip 2 drenajı tek başlıkta toplayarak Tip A drenaj, Tip 3 drenaja Tip B drenaj, Tip 4 drenaja ise Tip C drenaj ismini vermişlerdir. Anatomik varyasyonların bilinmesi önemlidir, çünkü testin lateralizasyonunu etkileyebilir. Örneğin Tip 4 veya Tip C drenajı olan bir hastada test yanlı negatif sonuç verebilir. Aynı şekilde hastaların hemen hemen %40'ında asimetrik venöz drenaj görülmekte olup lateralizasyonda yanlılıklar oluşabilir. Bu nedenle örnekleme öncesi sonuçların yanlı yorumlanmasını önlemek amacıyla venöz anjiyografi ile anatomik varyasyonların gösterilmesi oldukça önemlidir (Deipolyi ve ark.,2012). Bonelli ve arkadaşları ise 24 hastalık çalışmaları gruplarında venöz drenaj varyasyonlarının lateralizasyona etkilerini

ara tırmı lar ve asimetrik drenajların sonuçları etkileyebilece ini, aynı asimetrik drenaj paterni olan hastalarda farklı cerrahi sonuçların olu masını ise belirtilen venöz drenaj tiplerinin subgruplarının olabilece ini iddia etmi lerdir (enol ve ark.,2013).

2.8. nferior Petrosal Sinüs Örneklemesi Tekni i

VENÖZ ÖRNEKLEME



ekil 4. Venöz drenaj anatomisi

Standart inferior petrosal sinüs örnekleme protokolünde CRH uygulamasından hem önce hem sonra periferik kandan ve inferior petrosal sinüs örnekleme ile elde olunan kandan ACTH ölçümü yapılır. Prosedür hastanın supin pozisyonda floroskopi masasında yatırılmasını takiben ortam ve hasta antisepsisinin sa lanmasının ardından lokal anestezi sonrası 21 gauge micropuncture i nesi ile

her iki femoral vene ultrasonografi e li inde 6F sheath yerle tirilmesi ile ba lar.
Hastaya juguler fossa periostunun yüksek sensitivitesi ve otaljiye neden olması nedeniyle kateterizasyonla alakalı semptomların takibi açısından genel anestezi yapılmaz.

Tablo 3. Temel B PSÖ prosedür basamakları

Ortam ve hasta asepsisinin sa lanması
Venöz kılıfların femoral venlere yerle tirilmesi
Heparin infüzyonu
Kateterlerin bilateral inferior petrozal sinüslere floroskopi e li inde yerle tirilmesi
Kontrast madde enjeksiyonu ile kateter yerinin confirmasyonu
Bazal kan örneklerinin elde olunması
CRH enjeksiyonu
CRH enjeksiyonu sonrası kan örneklerinin alınması
Kateterlerin çıkarılması ve kasık basısı ile venöz hemostazın sa lanması

Her iki femoral vene yerle tirilen sheathlerin içerisinde 0.0014” hidrofilik mikroguide wire (Cordis, Miami, Fl, USA, Transend 0.0014 Guidewires, Boston Scientific Corp.) üzerinden 4 F diagnostik kateterler C1-2 düzeyinde inferior petrosal sinüslerin orifislerini kanüle etmek üzere yerle tirilir. Hasta 3000 ünite intravenöz heparin ile heparinize edilir. Kontrast maddenin el ile

enjeksiyonuyla inferior petrosal, kavernöz ve interkavernöz sinüslerin anatomileri kaydedilir. Optimal pozisyon el ile enjekte edilen kontrast maddenin kontralateral petrosal sinüsü demonstre etmesi ile elde edilir. Bölge anatomisinin incelenmesi laboratuvar sonuçlarının yorumlanmasına katkı sağlayan önemli amaçlardan birisidir. Çünkü yukarıda da belirtildiği üzere inferior petrosal sinüs drenaj paternleri lateralizasyonu etkileyebilmektedir. Kateterler simetrik olarak yerleştirilmeli ve zaman zaman floroskopik kontroller yapılmalıdır. Kateterlerin yerleştirilmesinin ardından bazal ACTH ölçümü için femoral venlerden herhangi birinden kılıf içerisinde ve her iki kateter sisteminden ilk örnek için yaklaşık 3 cc kan örneği alınır. CRH enjeksiyonu sonrası her iki kateterden simültane 0,3,5,8,10 ve 15. dakikalarda örnekler alınır. Tüplere ayrı ayrı kaydedilerek alınan kan örnekleri incelenmek üzere buz içerisinde laboratuvara gönderilir. Kateterler ve kılıfların çıkarılmasının ardından manuel kompresyon ile giriş yeri hemostazı sağlanır ve hasta servisine transfer edilir (Deipolyi ve ark.,2012).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi

Bu çalı mada; Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Sa lık Uygulama ve Ara tırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Giri imsel Radyoloji Bilim Dalı'nda 2005-2015 yılları arasında santral-ektopik ayrımı amacıyla ünitemizdeki DSA cihazı (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) ile PSÖ yapılan, hastanemiz Endokrinoloji Klini inde detaylı klinik ve laboratuvar de erlendirme ile tanısı koyulan Cushing hastaları dahil edilmi tir. Laboratuvar ve cerrahi sonuçlarına ula ılamayan hastalar çalı ma grubuna dahil edilmemi tir. Çalı ma grubu 16-54 ya (28,5) arasındaki, 6'sı erkek 31 hastadan olu turulmu tur. Hastaların dosyalarına hastane ar ivinden ve hastane data sisteminden ula ılmı tir. Hastaların MRG görüntüleri, kayıtlı DSA görüntüleri, cerrahi, patoloji ve laboratuvar sonuçları, i lem sonrası klinik bilgileri restospektif olarak incelenerek istatistiksel analiz uygulanmı tir.

Bu çalı ma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmı tir.

3.2. Biyokimyasal de erlendirme

ACTH sekresyonunun kayna ı tüm hastalarda öncelikle yüksek doz dexametazon ve CRH testinide içeren noninvaziv testler uygulanmak suretiyle ara tırılmı tir.

3.3. Görüntüleme protokolü

Tüm hastalar işlem öncesi hipofiz MR ile değerlendirilmiştir. MR incelemeleri 1.5 Tesla Siemens Magnetom Symphony Quantum, Erlangen, Germany) veya Philips MR (Achieva; Philips Healthcare, Best, the Netherlands) cihazlarında aynı hipofiz MR protokolü ile uygulanmıştır. T1 ağırlıklı ve T2 ağırlıklı spin echo sekanslar koronal ve sagittal planlarda 3 mm kesit kalınlığı ile elde edilmiştir. Ardından T1 ağırlıklı turbo spin echo dinamik sekanslar gadolinyum enjeksiyonu (0.1 mmol/kg) sonrası koronal ve sagittal planlarda 3 mm kesit kalınlığı ile elde edilmiştir. Tüm MR görüntüleri 2 deneyimli nöroradyolog tarafından değerlendirilmiştir. MRG inceleme sonrası hipofiz adenomu tespit edilemeyen veya 6 mm altında boyutlara sahip adenom saptanan hastalara inferior petrozal sinüs örnekleme planlanmıştır.

3.4. Kateterizasyon protokolü

Her iki femoral vena yerleştirilen (sağ 7F, sol 5F) introdüser kılıf içerisinde 0.035" hidrofilik microguide wire (Cordis ,Miami, Fl, USA, Transend 0.0014 Guidewires, Boston Scientific Corp.) üzerinden 4F diagnostik kateterler C1-2 düzeyinde inferior petrozal sinüslerin orifislerini kanüle etmek üzere yerleştirildi. Hastalar 3000 ünite heparin ile heparinize edildi. Kontrast maddenin el ile enjeksiyonuyla inferior petrosal, kavernöz ve interkavernöz sinüslerin anatomileri görüntülendi ve kaydedildi. Kateterlerin yerleştirilmesinin ardından bazal ACTH ölçümü için femoral venden 7F introdüser kılıf içerisinde ve her iki kateter sisteminden ilk örnek için yaklaşık 3 cc kan örneği

alındı (-5. dk). CRH (Acthrel, 1 µg/ kg; Ben Venue Laboratories, Ohio, USA) enjeksiyonu sonrası her iki kateterden simültane 0,3,5,8,10 ve 15. dakikalarda örnekler alındı. Tüplere ayrı ayrı kaydedilerek, alınan kan örnekleri incelenmek üzere buz içerisinde laboratuara gönderildi. Kateterler ve kılıfların çıkarılmasının ardından manuel kompresyon ile giri yeri hemostazı sa landı ve hastalar servisine transfer edildi. Her iki inferior petrozal sinüsü kateterize edilerek kan örnekleri alınan hastalarda i lem ba arılı olarak de erlendirildi. Plazma ACTH ölçümleri yüksek spesifik immünoradyometrik tahlil kitleri kullanılarak yapıldı. CRH uyarısı öncesi ve sonrası petrosal sinüslerden elde edilen kan örneklerindeki ACTH seviyesinin periferal kandan elde olunan ACTH seviyesine oranının en yüksek de erleri istatistiki hesaplamalarda kullanıldı.

3.5. Tanısal kriterler ve kesin tanıya ula lması

Yüksek doz dexametazon testi ile plazma kortizol düzeylerinde bazale göre %50 ve daha fazla baskılanma, bazal kortizol düzeyinde %20 ve üzerinde artı veya CRH testi ile ACTH düzeyinde %50 ve üzerinde artı olması, MR incelemede hipofizer adenom saptanamayan veya 6 mm altında adenom saptanan hastalarda PS/PK gradientinin 2 üzerinde olması Cushing hastalı ı tanı kriteri olarak kullanıldı. Bu bulgulara sahip olan hastalar PSÖ sonrası transsfenoidal hipofiz cerrahisi için Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalına refere edildi. Petrozal sinüs örnekleme kılavuzlu unda yani örnekleme sonucu lateralize olan tarafa transsfenoidal hipofizektomi uygulandı.

ACTH sekresyonunun santral kaynaklı olduğunu unun konfirmasyonu ise transsfenoidal hipofiz cerrahisi sonrası patoloji preparatlarının incelemesinde ACTH sekrete eden adenomun tespiti veya patolojik olarak cerrahi spesimeninde adenom saptanamayan hastalarda cerrahi sonrası klinik iyileşmenin görülmesi ile yapılmıştır.

3.6. Statistikselsel Analiz

inferior petrosal sinüs örnekleme ve MRG nin cerrahi ile tanısı kesinleşen hastalardaki duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif öngörü değerleri değerlendirilmiştir. Her iki yöntemin sonuçları cerrahi kesin tanımlar ve klinik sonuçlar ile karşılaştırılmak suretiyle hesaplandı.

4. BULGULAR

Bir hasta hariç tüm hastalarda bilateral PSÖ başarıyla yapıldı (Başarı oranı: %96).

Sadece bir hastada tek taraflı inferior petrosal sinüs kateterizasyonu yapılmış olup, diğer örnek petrosal sinüsün juguler vene döküldüğü yerden elde edildi.

31 hastanın 28'sinde (%90) CRH sitümlasyonu öncesi PS/PK ACTH oranı 2'den yüksek, 30'unda CRH sitümlasyonu sonrası 3'den yüksekti. Biri hariç tüm hastalar santralize oldu (%96). Santralize olmayan hastada abdominal görüntüleme sürrenal adenom tespit edildi ve hastaya adrenalectomi uygulandı. Santralize olan 30 hastadan sadece 1 hastada lateralizasyon mevcut idi (%96). Bu hastaya MRG'de sol yarıda 3 mm çaplı mikroadenom mevcuttu. Hastaya sol transsfenoidal hipofizektomi uygulandı ve hastada kür sağlandı. Tek taraflı PS kateterizasyonu yapılan hastada kateterizasyon yapılan sağ PS lateralize oldu. Geri kalan hastalardan 8 hasta sola, 21 hasta ise sağ

tarafa lateralize oldu. Bu sonuçlara göre CRH uyarısı öncesi PSÖ'nin santral ve ektopik cushing sendromunu ayırt etmede inferior petrozal sinüs örneklemesinin duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmini de er, negatif tahmini de er ve do ruluk hesaplamaları sırasıyla u ekilde; %93.3, %100, %100, %33.3, %93 ; CRH uyarısı sonrası santral ve ektopik cushing sendromunu ayırt etmede inferior petrozal sinüs örneklemesinin duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmini de er, negatif tahmini de er ve do ruluk hesaplamaları sırasıyla u ekilde gerçekleşti; %100, %100, %100, %100, %100

PSÖ öncesi tüm hastalara hipofiz MRG yapıldı. 10 hastada hipofiz MR incelemesinde hipofizer lezyon saptanmadı. 3 hastada MRG'de tespit edilen lezyon ve PSÖ sonucu lateralize olan taraflar farklıydı. 1 hastada MRG de santral yerleşimli makroadenom tespit edilmiş olup PSÖ sonucu sağ tarafa lateralizeydi. Hipofiz MRG'de lezyon tespit edilemeyen 10 hastadan 8 hasta sağa ve 2 hasta sola lateralize oldu. Cerrahi sonucu bu hastalarda adenom petrozal sinüs örneklemesinde lateralize olan tarafta tespit edildi. Bu sonuçlara göre MRG'nin santral kaynaklı Cushing sendromunu ayırt etmede duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmini de er, negatif tahmini de er ve do ruluk hesaplamaları sırasıyla u ekilde gerçekleşti; %56, %100, %100, %7.14, %58.

CRH uyarımı öncesi, sonrası PSÖ ve MRG'nin tanısal performansları Tablo IV' de özetlenmiştir.

Tablo IV. CRH uyarımı öncesi, sonrası PSÖ ve MRG' nin tanısal performansları

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif Tahmini Değer (%)	Negatif Tahmini Değer (%)
CRH uyarısı öncesi PSÖ	93.3	100	100	33.3
CRH uyarısı sonrası PSÖ	100	100	100	100
MRG	56	100	100	7.14

PSÖ yapılan ve santralize olan tüm hastalarda cerrahi sonrası klinik semptomlarda düzelme görüldü. Hastaların tümünde histopatolojik incelemede ACTH sekrete eden hipofiz adenomu saptandı.

Santralize olamayan ve sürrenal adenom tespit edilen hastada adrenaektomi sonucu ACTH sekrete eden adenom mevcuttu.

Hastalara uygulanan PSÖ'ne ait DSA görüntüleri analiz edilerek anatomik varyasyonlar de erlendirildi. Buna göre 26 hastada simetrik Tip 1 drenaj mevcuttu (%82). 2 hastada simetrik Tip 3, 1 hastada simetrik Tip 2, 1 hastada sağ da Tip 2 solda Tip 1 ve 1 hastada sağ da Tip 1 solda Tip 3 drenaj mevcuttu. Santralize olan ancak lateralize olmayan bir hastada bilateral tip 1 drenaj mevcuttu.

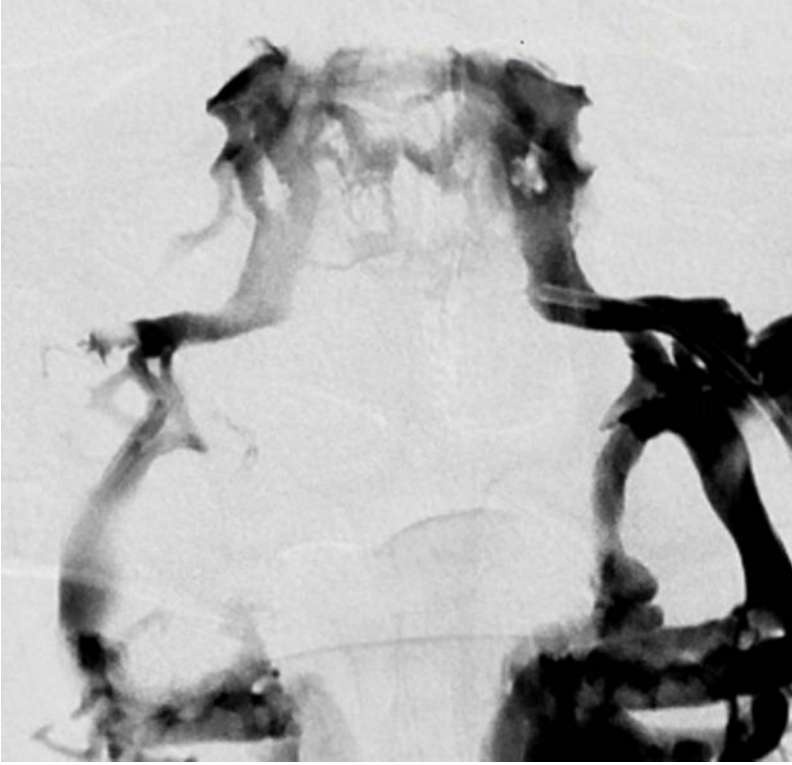
Hastaların 3'ünde PSÖ' de lateralize olan ve MRG de lezyon tespit edilen tarafların farklı olması nedeniyle bu hastalarda anatomik varyasyonların etkili olup olmadığını ara tırıldı. 3 hastanın tümünde de simetrik Tip 1 drenaj mevcuttu.

Örnekleme prosedürü sırasında ve sonrasında hiçbir hastamızda komplikasyon geli medi.

Hiçbir hastada ektopik ACTH salgılayan kaynak tespit edilmedi.

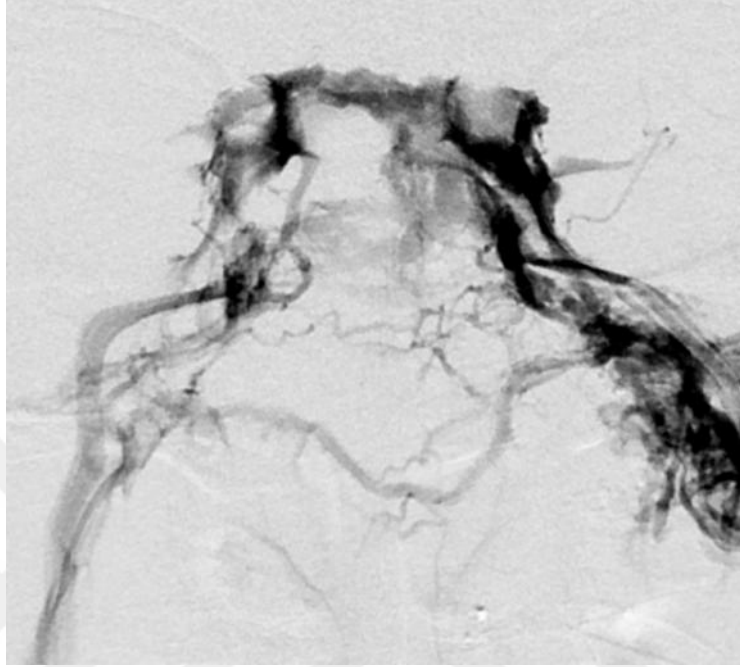
5. OLGU ÖRNEKLER

OLGU 1



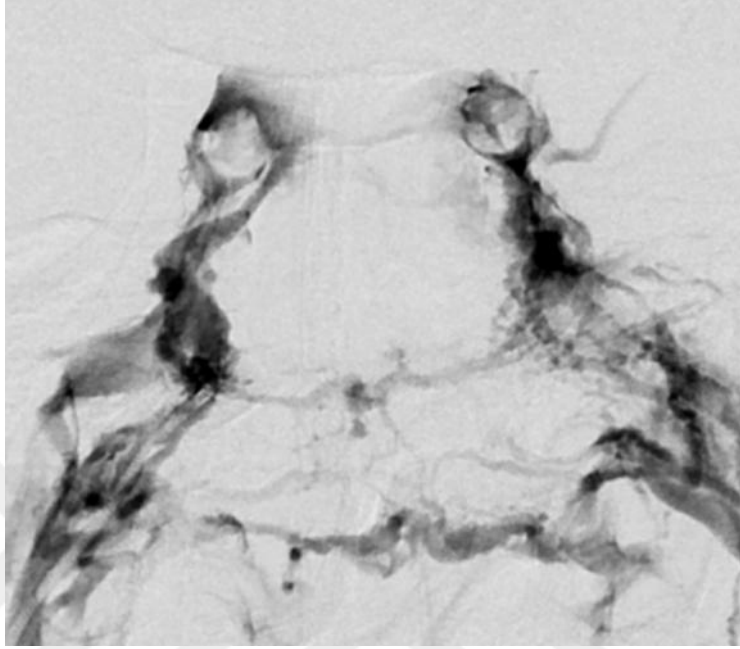
30 ya ında erkek hastaya Cushing hastalı ı ön tanısıyla çekilen hipofiz MRG'de hipofiz sol yarısında 4 mm çaplı adenom izlenmesi üzerine yapılan inferior petrozal sinüs örneklemesinde her iki petrozal sinüste tip 1 drenaj izleniyor. Hastada PSÖ santralize ve sola lateralize oldu. Transsfenoidal sol hipofizektomi sonucu hipofiz adenomu olarak sonuçlandı.

OLGU 2



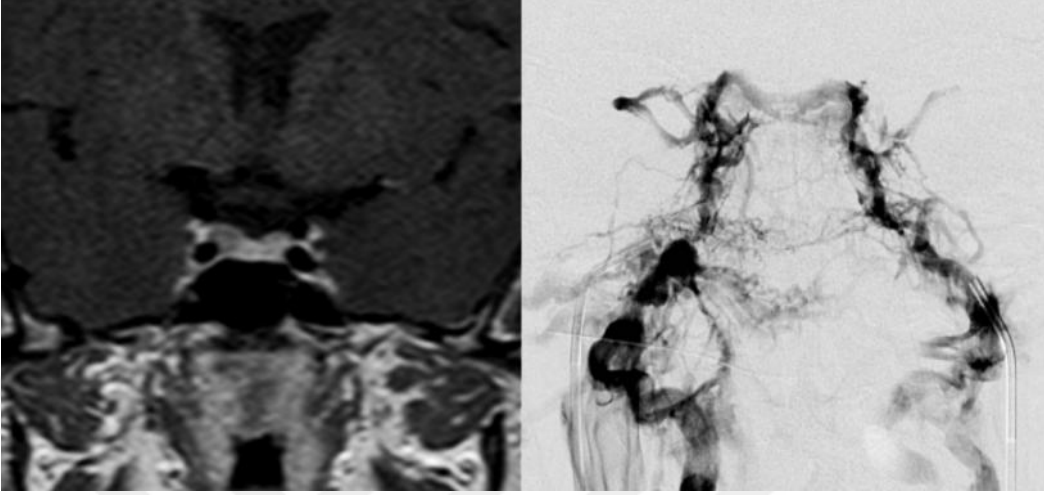
28 ya ında kadın hastaya Cushing hastalığı ön tanısıyla elde olunan hipofiz MRG de lezyon izlenmiyor. Bunun üzerine yapılan PSÖ de bilateral tip 3 drenaj izleniyor. İlem sonucu santralize ve sağa lateralize olan hastaya uygulanan sağ transsfenoidal hipofizektomi hipofiz adenomu olarak sonuçlandı.

OLGU 3



35 ya ında Cushing hastalı ı ön tanısıyla elde olunan MRG de hipofiz sa yarısında 4 mm çaplı lezyon izlenen hastaya PSÖ planlandı. PSÖ de sa da tip 1, solda tip 3 drenaj izlenen hasta santralize ve sa a lateralize oldu. Sa transsfenoidal hipofizektomi hipofiz sa yarısında adenomu do ruladı.

OLGU 4



25 ya ında Cushing ön tanısı olan hastaya elde olunan hipofiz MRG de hipofiz sa yarısında 5 mm çaplı lezyon saptanıyor (soldaki resim). Bunun üzerine hastaya uygulanan PSÖ de bilateral simetrik tip 3 drenaj izleniyor (sa daki resim). lem sonucu hastada santralizasyon ve sa a lateralizasyon mevcuttu. Sa transsfenoidal hipofizektomi hipofiz adenomu olarak sonuçlandı. Operasyon sonrası hasta ikayetlerinin geçti ini belirtti.

6. TARTI MA

6.1. PSÖ nin geçerlili i ve tanıya katkısı

PSÖ deneyimli merkezlerde Cushing Sendromunun tanısında yüksek do rulu a ve etkinli e sahiptir. 21 ara tırmadan olu an bir meta-analizde PSÖ'nin duyarlılık ve özgüllü ü sırasıyla %96 ve %100 bulunmu tur. CRH yüklemesi ise sensitiviteyi 100%'lere çıkarmaktadır (Newell-Price ve ark.,1998). Bizim alı mamızda da CRH yüklemesi ile duyarlılık %93.3'den %100'e çıkmaktadır. Di er modaliteler ile kar ıla tırılı nda ise PSÖ yüksek do rulukta tanı de erine sahiptir. Wigam ve arkada ları yüksek doz dexametazon testinin sensitivitesini %48, CRH testi için %70, PSÖ için %82 olarak bulmu tur (Wiggam ve ark.,2000).

Di er görüntüleme modaliteleri ile kar ıla tırıldı nda ise B PSÖ yine yüksek do rulu a sahip bulunmu tur. Kaskarelis ve arkada ları yaptıkları çalı mada 54 hastada MRG için do rulu u %54, PSÖ için %88 olarak bulmu lardır (Kaskarelis ve ark.;2006). Colao ve arkada ları 84 hastadan olu an bir çalı mada bilgisayarlı tomografinin sensitivitesini %40, MRG'nin %50, B PSÖ nin % 90 olarak bildirmi lerdir (Colao ve ark.,2001). Bizim alı mamızda da MRG' nin tanısal do rulu uhastaların % 58 iken PSÖ santral ve ektopik Cushing Sendromunu ayırt etmede tanısal do rulu u %100 olarak bulunmu tur.

6.2. PSÖ ile ilgili teknik yanılgılar

Do ru ve geçerli bir B PSÖ normal pitüiter kortikotrop ACTH üretiminin supresyonu ile gerçekleşir. Tablo 4 yetersiz ACTH süpresyonuna neden olabilecek durumları özetlemektedir. nferior petrozal sinüslerden gerek teknik zorluklar gerekse de venöz drenaj varyasyonları nedeniyle yeterli örnek alınamaması pitüiter bezdeki ACTH sekrete eden tümörün cerrahi öncesi tahminini önleyebilir (Utz ve ark.,2007). Bizim çalı mamızda lateralizasyon elde edilemeyen 1 hastada anatomik drenaj varyasyonları incelenmi ve her iki tarafında simetrik tip 1 drenaja sahip oldu u saptanmı tır. MRG de lezyon lokalizasyonu ve PSÖ sonucu lateralizasyonu farklı taraflarda olan 3 hastanın 3'ünde de her iki tarafda da simetrik tip 1 drenaj saptanmı tır. Buradan yola çıkarak anatomik varyasyonların lateralizasyonda etkili olmadığını söylenebilir. Ancak bu konuda daha büyük hasta gruplarıyla prospektif çalı malara ihtiyaç vardır.

Tablo 4. PSÖ ile ilgili teknik yanılgılar

Yanlı pozitiflikler (kortikotrop adenom yoklu unda B PSÖ pitüiter Cushing sendromunu öngörür)

Siklik Cushing sendromu

Kortizolü bloke eden ilaçlar(ketokonazol, metirapon, mitotan, aminoglutetamid)

Bilateral adrenalectomi

Psödo-Cushing sendromu

Adrenal Cushing sendromu

Ektopik CRH sekrete eden tümör

Yanlı negatiflikler

Aberan pitüiter venöz drenaj

Yanlı B PSÖ tekni i (inferior petrosal sinüslerin kanülasyonunda yetersizlik veya prosedür sırasında kateterlerin yer de i tirmesi

6.3. Komplikasyonlar

Bilateral inferior petrosal sinüs örnekleme deneyimli bir girişimsel radyoloğun ellerinde oldukça güvenli bir yöntemdir. PSÖ ile ilgili en çok görülen komplikasyon venöz akses bölgesinde hastaların yaklaşık %3-4 ünde görülebilen hematoma gelişmesidir. (Deipolyi ve ark.,2012) Ciddi komplikasyonlar ise oldukça nadir görülür. 508 hastalık bir seride ciddi nörolojik komplikasyon olarak bir hastada pontin hemorajisi, bir hastada ise vazovagal reaksiyon bildirilmiştir. Aynı seride 3 hastada ise vertigo ve parestezi gibi geçici komplikasyonlar bildirilmiştir. Aynı yazarlar ayrı bir olgu sunumunda ise nonhemorajik serebral medullar infarkt gelişen bir hastada medial medüller sendrom bildirmişlerdir. (Deipolyi ve ark.,2012; Miller ve ark. 1991). 86 hastalık bir çalışmada ise yazarlar 2 hastada geçici 6. sinir paralizisi bildirmişlerdir (Lefournier ve ark.,2003). 94 hastalık bir seride ise yazarlar bir hastada akut obstrüktif hidrosefaliye neden olan venöz subaraknoid kanama bildirmişlerdir (Bonelli ve ark.,1999). 44 hastalık diğer bir seride ise bir hastada MR ile demonstre edilen pontomedüller disfonksiyona neden olan beyin sapı infarktı bildirilmiştir (Gandhi ve ark.,2008). Belirtilen komplikasyonlar oldukça nadir

oldu u için kateter seçimi, venöz anatomi varyasyonları gibi nedenler arasından predispozan faktörlere ulaşmak oldukça zordur. PSÖ ile ilgili tromboembolik komplikasyonlar da literatürde bildirilmiştir. Cushing sendromu olan hastalar zaten hastalığın doğasından dolayı hiperkoagülabileiteye eğilimlidirler. Bu yüzden işlem sırasında profilaktik heparinizasyon oldukça önemlidir. Vanderbilt Üniversitesinde yapılan bir çalışmada 43 hastadan ikisinde PSÖ sonrası derin ven trombozu gelişmiştir ve hastaların birisinde bu durum pulmoner tromboemboliye neden olmuştur. Ancak bu merkezde işlem sırasında profilaktik heparinizasyon yapılmadığı belirtilmiştir (Blevins ve ark.,1998). Başka bir çalışmada ise 94 hastadan birinde derin ven trombozu geliştiği bildirilmiştir (Swearingen ve ark.,2004). Bizim çalışmamızda tüm hastalarda intravenöz heparin verilmiş ve prosedür esnasında ve sonrasında hiçbir hastada komplikasyon gelişmemiştir.

6.4. Alternatif Prosedürler

PSÖ'nin zor bir işlem olmasından dolayı bu durum insanları daha basit yollar aramaya itmiştir. Bu noktada juguler venöz örnekleme ön plana çıkmıştır. Doppman ve arkadaşları her iki yöntemi karşılaştırmaları ve juguler venöz örneklemenin sensitivitesini %80 PSÖ'nin sensitivitesini %95 olarak bildirmişlerdir (Doppman ve ark.,1998). Başka bir grup ise juguler venöz örneklemenin sensitivitesini %83, PSÖ için %94 olarak bildirmişlerdir (Ilias ve ark.,2004). Bu çalışmalarda yazarların genel kanısı her ne kadar yanlış sonuçların PSÖ ile tekrar değerlendirilmesi gerekse de teknik tecrübesi az olan

merkezlerde alternatif bir prosedür olarak juguler venöz örneklemenin kullanılabiliridir. Bizim çalışmamızda da bir vakada bir tarafta PS kateterize edilemediği için tek taraflı yüksek juguler venöz örnekleme yapılmıştır.

Kavernöz sinüs örneklemesi ise PSÖ lateralize edemediği vakaları önlemek amacıyla pitüiter venöz drenaja daha yakın olması sebebiyle ilmin bir adım daha ileri taşınması ekinde ortaya çıkmıştır. Ancak sonuçlar imdilik ortak bir kanı için yeterli değildir. Daha büyük hasta grupları ile prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (Deipolyi ve ark.,2012).

Bazı merkezlerde CRH'ya ulaşımın her zaman mümkün olmaması nedeniyle vasopressinin sentetik bir analogu olan desmopressin PSÖ öncesi pitüiter bezi stimüle etmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu yöntem ile de henüz yeterli çalışmalar literatürde mevcut değildir.

Literatürde son yıllarda çok az sayıda çalışmada PSÖ'de prolaktin hormonu kullanılmaktadır. PSÖ sırasında alınan kan örneklerinden hem ACTH hem de prolaktin düzeyleri ölçümleri yapılmıştır ve her iki taraf kan örneklerinden elde olunan ACTH/Prolaktin oranı de erinin yani prolaktin ile normalize edilmiş ACTH de erinin sağ ve sol taraf oranlanmasında ve lateralizasyonda tespitinde kullanılmasının tümör lokalizasyonunun tahmininde ACTH oranlamasına göre daha yararlı olabileceği gösterilmiştir (Mulligan ve ark.,2012; Grant ve ark.,2012). Daousi ve arkadaşları ise her iki taraf kan örneklerinden elde olunan prolaktin hormonu düzeylerini oranlamaları, ancak tümör lateralizasyonunda ACTH oranlamasına göre farklılık saptayamamışlardır. Benzer şekilde b-endorfin, büyüme hormonu ve TSH ile de tümör lateralizasyonu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır ve intersinüs gradiyentlerin

anlamli derecede farklılık gösterdi i ve tümör lokalizasyonunu tahminde faydalı oldu u bildirilmi tir (Mc Nally ve ark.,1993; Crock ve ark.,1988). Ancak bu yöntemlerle ilgili de literatürde yeterli çalı ma mevcut de ildir.

Hasta sayısının görece az olu u ve MRG ile yapılan kar ıla tırmalarda on yıllık bir süreçte dü ük Tesla gücündeki cihazların görüntülerinin kullanılması çalı mamızın limitasyonlarıdır.

7. SONUÇ

PSÖ yüksek teknik ba arı ile gerçekleştirilebilen bir yöntemdir. Bir hasta hariç tüm hastalarda bilateral PSÖ ba arılı ekilde yapıldı (Teknik ba arı oranı: %96)

B PSÖ Cushing hastalı nda, CRH stimülasyonu sonrası daha yüksek ba arı ile, önemli bir tanısal role sahiptir. Gerek CRH stimülasyonu çncesi, gerekse sonrası yöntemin tanısal etkinli i MR'dan yüksektir. 30 hastanın 28'sinde CRH sitümülasyonu öncesi PS/PK ACTH oranı > 2 ; 30'unda CRH sitümülasyonu sonrası >3 bulundu. Her iki oranın diagnostik etkinli i de magnetik rezonans görüntülemeye göre yüksekti.

Hastaların biri hariç tümü CRH stimülasyon öncesi ve sonrası örneklemelerde santralize oldu (%96).

Santralize olan 30 hastadan sadece 1 hastada laterizasyon mevcut de ildi (%4).

Santral ve ektopik Cushing sendromunun ayırımında duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmini de er, negatif tahmini de erleri sırasıyla PSÖ için CRH uyarısı öncesi; %93.3, %100, %100, %33.3 olarak, CRH uyarısı sonrası; %100, %100, %100, %100 olarak, MRG de ise; %56, %100, %100, %7,14 olarak bulunmu tur.

Anatomik varyasyonların lateralizasyona etki etmedi i kanaatine varıldı.

Sonuç olarak CRH sitümlüsyonu ile B PSÖ Cushing hastalı ında yüksek tanısal etkinli e sahiptir. CRH sitümlüsyonu ile yapılan PSÖ de erlerinin tanısal etkinli i daha yüksek bulunmu tur. Görüntüleme modalitesi olarak MRG ile kar ıla tırıldı ında ise yine PSÖ'nin tanısal etkinli i daha yüksek olarak bulunmu tur. İ lem deneyimli merkezlerde minimal komplikasyon ve i lem ba arısız 1 oranları ile Cushing hastalı ı tanısında altın standart olarak kullanılabilir.



8.KAYNAKÇA

Aguilera G, Rabadan-Diehl C. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation. *Regul Pept.* 2000 ;96:23-32

Akana SF, Dallman MF, Bradbury MJ, Scribner KA, Strack AM, Walker CD. Feedback and facilitation in the adrenocortical system: unmasking facilitation by partial inhibition of the glucocorticoid response to prior stress. *Endocrinology* 1992 ;131:57-68.

Beuschlein F, Reincke M, Karl M. Clonal composition of human adrenocortical neoplasms. *Cancer Res* 1994;54:4927-4932.

Blevins Jr, FACP LS, Clark RV, Owens DS. Thromboembolic complications after inferior petrosal sinus sampling in patients with Cushing's syndrome. *Endocrine Practice* 1998;4:365-367.

Bonelli FS, Huston III J, Meyer FB, Carpenter PC. Venous subarachnoid hemorrhage after inferior petrosal sinus sampling for adrenocorticotrophic hormone. *Am J Neuroradiol* 1999;20:306-307.

Buchfelder M, Nistor R, Fahlbusch R, Huk WJ. The accuracy of CT and MR evaluation of the sella turcica for detection of adrenocorticotrophic hormone-secreting adenomas in Cushing disease. *Am J Neuroradiol* 1993;14:1183-1190.

Cizza G, Nieman LK, Doppman JL, et al. Factitious Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ;81:3573-3580. Colao A, Faggiano A, Pivonello R, Giraldi FP, Cavagnini F, Lombardi G. Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2001;144:499-507.

Corcuff JB, Tabarin A, Rashedi M, Duclos M, Roger P, Ducassou D. Overnight urinary free cortisol determination: a screening test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:503-511.

Crapo L. Cushing's syndrome: A review of diagnostic tests. *Metabolism* 1979 ;28:955- 977.

Crock PA, Pestell RG, Calenti AJ, Gilford EJ, Henderson JK, Best JD, Alford FP. Multiple pituitary hormone gradients from inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease. *Acta Endocrinologica* 1988;119:75-80.

Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Johns Hopkins Hospital Bull* 1932;50:137-95

Deipolyi A, Karaosmano lu A, Habito C, et al. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic evaluation of Cushing disease. *Diagn Interv Radiol* 2012;18:132-138.

Dichek HL, Nieman LK, Oldfield EH, Pass HI, Malley JD, Cutler Jr GB. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and

the overnight 8-mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropindependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ;78:418-422.

Doppman JL, Oldfield EH, Nieman LK. Bilateral sampling of the internal jugular vein to distinguish between mechanisms of adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing syndrome. *An Intern Med* 1998;128:33-36.

Flack MR, Oldfield EH, Cutler GB Jr, et al. Urine free cortisol in the high-dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 1992;116:211-218.

Gandhi CD, Meyer SA, Patel AB, Johnson DM, Post KD. Neurologic complications of inferior petrosal sinus sampling. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:760-765.

Grant P, Dworakowska D, Carroll P. Maximizing the accuracy of Inferior petrosal sinus sampling: validation of the use of Prolactin as a marker of pituitary venous effluent in the diagnosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:555-559.

Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994;120:817-820.

Ilias I, Chang R, Pacak K, Oldfield EH, Wesley R, Doppman J, Nieman LK. Jugular venous sampling: an alternative to petrosal sinus sampling for the

diagnostic evaluation of adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome.

J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3795-3800.

Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:371-378.

Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol 2007;51:1217-25.

Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. Endocr Rev 1991 ;12:118-134.

Karbonits M, Chahal HS, Kaltsas G. Expression of phosphorylated p27(Kip 1) protein and jun activation domain-binding protein 1 in human pituitary tumors. JCEM 2002;87:2635-2643.

Kaskarelis IS, Tsatalou EG, Benakis SV, Malagari K, Komninos I, Vasiliadou D, Thalassinou N. Bilateral inferior petrosal sinuses sampling in the routine investigation of Cushing's syndrome: a comparison with MRI. AJR Am J Roentgenol 2006;187:562-570.

Kirschner LS, Sandrini F, Monbo J. Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with the Carney complex. *Hum Mol Genet* 2000;9:3037-3046.

Krüger S, Buck AK, Blumstein NM, Pauls S, Schelzig H, Kropf C, Schumann C, Mottaghy FM, Hombach V, Reske SN. Use of integrated FDG PET/CT imaging in pulmonary carcinoid tumours. *J Intern Med* 2006 ;260:545-550

Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001;22:75-110.

Lacroix A, Tremblay J, Touyz R Abnormal adrenal and vascular responses to vasopressin mediated by a V1-vasopressin receptor in a patient with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome and orthostatic hypotension. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2414-2422

Lefournier V, Martinie M, Vasdev A, Bessou P, Passagia JG, Labat-Moleur F, Chabre O. Accuracy of bilateral inferior petrosal or cavernous sinuses sampling in predicting the lateralization of Cushing's disease pituitary microadenoma: influence of catheter position and anatomy of venous drainage. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:196-203.

Magiakou MA, Smyrnaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:467-82.

Martin NM, Dhillon WS, Banerjee A, et al. Comparison of the dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone test and low-dose dexamethasone suppression test in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2582-2588.

Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001; 294:2166-2170.

McNally PG, Bolia A, Absalom SR, Falconer-Smith J, Howlett TA. Preliminary observations using endocrine markers of pituitary venous dilution during bilateral simultaneous inferior petrosal sinus catheterization in Cushing's syndrome: is combined CRF and TRH stimulation of value?. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:681-686.

Meikle AW, Findling J, Kushnir MM, Rockwood AL, Nelson GJ, Terry AH. Pseudo-Cushing Syndrome Caused by Fenofibrate Interference with Urinary Cortisol Assayed by High-Performance Liquid Chromatography *J Clin Endocrinol Metab* 2003;8 :3521-3524

Mericq MV, Cutler Jr GB. High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:682-686.

Montwill J, Igoe D, McKenna TJ. The overnight dexamethasone test is the procedure of choice in screening for Cushing's syndrome. *Steroids* 1994;59:296-304

Mulligan GB, Faiman C, Gupta M, Kennedy L, Hatipoglu B, Hui F, Hamrahan AH. Prolactin measurement during inferior petrosal sinus sampling improves the localization of pituitary adenomas in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:268-274

Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998;19:647- 672.

Nieman LK. Diagnostic tests for Cushing's syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 970:112-120.

Nieman LK, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *Am J Med* 2005 118:1340-1346.

Phlipponneau M, Nocaudie M, Epelbaum J, De Keyzer Y, Lalau JD, Marchandise X, Bertagna X. Somatostatin analogs for the localization and preoperative treatment of an adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoid tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:20-24

Raff H, Findling JW. A new immunoradiometric assay for corticotropin evaluated in normal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Chem* 1989;35:596-600.

Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 2003; 17:980-991

Raff H, Homar PJ, Burns EA. Comparison of two methods for measuring salivary cortisol. *Clin Chem* 2002;48:207-215

Reubi JC, Kvols LK, Waser B, Nagorney DM, Heitz PU, Charboneau JW, Reading CC, Moertel C. Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas. *Cancer Res* 1990 50:5969-5977.

Ritchie M, Sheridan B, Fraser R, Hadden DR, Kennedy AL, Riddell J, Atkinson AB. Studies on the Pathogenesis of Hypertension in Cushing's Disease and Acromegaly *Q J Med* 1990; 76: 855-867C.

Shute AM. The evolution of Cushing's syndrome as a clinical entity. *Adv Intern Medicine* 1969;15:155-75.

Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4041-4047

Swearingen B, Katznelson L, Miller K, Grinspoon S, Waltman A, Dorer DJ, Biller BM. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3752-3763.

enol S, Dönmez H, im ek Y, Özdamar Karaca ZC, Durak AC, Selçuklu A, Kele temur HF, Do Inferior Petrosal Sinus Drainage Variations Affect The Sampling Lateralization Results?. *Erciyes Med J* 2014;6-10

Terzolo M, Pia A, Ali A, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ;87:998-1003

Tomlinson JW, Draper N, Mackie J, et al. Absence of Cushingoid phenotype in a patient with Cushing's disease due to defective cortisone to cortisol conversion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ;87:57-62

Utz A, Biller BM. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2007;51:1329-1338.

Wiggam MI, Heaney AP, McIlrath EM, McCance DR, Sheridan B, Hadden DR, Atkinson AB. Bilateral inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a comparison with other diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1525-1532.

Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, Perry L, Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem* 1997;34:222-231

Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test differentiates mild Cushing's disease from normal physiology. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ;83:348-352

Yogi-Morren D, Habra MA, Faiman C, Bena J, Hatipoglu B, Weil RJ, Hamrahian AH. Pituitary MRI findings in patients with pituitary and ectopic ACTH-dependent cushing syndrome: does a 6 mm pituitary tumor size cut-off value exclude ectopic acth syndrome? Endocrine Practice 2015

